

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FÁRMACIA



MIOMA: EPIDEMIOLOGIA E TRATAMENTO

Mónica Filipa Gomes da Silva

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

2012-2013

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FÁRMACIA



MIOMA: EPIDEMIOLOGIA E TRATAMENTO

Monografia orientada pela

Professora Doutora Maria Filipa Duarte Ramos Carmona

Mónica Filipa Gomes da Silva

E-mail: monica.f.g.silva@gmail.com

Telefone: (+351)918289651

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

2012-2013

Resumo

Os miomas são o tipo de tumor benigno mais comum nas mulheres em idade reprodutiva e apesar de associados a factores hormonais, genéticos e moleculares, o factor exacto que leva ao seu desenvolvimento é desconhecido.

Cerca de 50% das doentes são assintomáticas porém, as restantes podem apresentar sintomas como hemorragias uterinas anormais, pressão pélvica ou dor, o que causa significativa morbilidade e afecta a sua qualidade de vida.

O tratamento desta patologia deve ser individualizado estando dependente de vários factores como número, tamanho e localização do tumor. Dentro das opções farmacológicas existem várias classes terapêuticas como os Inibidores da síntese dos esteroides e os moduladores dos receptores de esteroides que permitem controlar os sintomas e diminuir o volume do mioma. No entanto, quando a terapêutica farmacológica não é suficiente para controlar a sintomatologia a cirurgia continua a ser o tratamento mais eficaz e definitivo.

O impacto dos miomas na fertilidade e na gravidez assim como a possibilidade de transformação maligna são uma preocupação para as doentes.

Palavras-chave: miomas; etiologia dos miomas; sintomas dos miomas; terapêutica dos miomas; fertilidade e gravidez; transformação maligna

Abstract

Uterine myomas are the most common tumors in women of reproductive age and although the precise causes of myomas are unknown they are associated with hormonal, genetic and molecular factors.

About 50% of patients are asymptomatic however, the other may experience symptoms such as abnormal uterine bleeding, pelvic pressure or pain, causing significant morbidity and affecting quality of life.

The treatment of this disease should be individualized being dependent on various factors such as the number, size and location of the tumor. Within the pharmacological options exist several therapeutic classes such as inhibitors of the synthesis of steroids and steroid receptor modulators that allow control symptoms and decrease the volume of the fibroids. However, when drug therapy is not sufficient to control symptoms surgery remains the most efficient and definitive treatment.

The impact of fibroids on fertility and pregnancy as well as the possibility of malignant transformation are concern for patients.

Keywords: myomas; myoma's etiology; myoma's symptoms; myoma's treatment; fertility and pregnancy; malignant transformation

Índice Geral

Resumo.....	I
Abstract	II
Índice de Abreviaturas	V
Índice de Figuras	VI
CAPÍTULO I.....	1
1.1. Introdução	1
1.2. Métodos.....	2
CAPÍTULO II	3
2.1. Classificação	3
2.2. Epidemiologia	4
2.3. Etiologia	6
2.3.1. Genética.....	6
2.3.2. Hormonas	7
2.3.2.1. Estrogénios	7
2.3.2.2. Progesterona.....	9
2.3.3. Factores de crescimento	10
2.4. Factores de risco.....	11
2.4.1. Idade	11
2.4.2. História Familiar	11
2.4.3. Etnia	12
2.4.4. Hábitos alimentares	13
2.4.5. Peso	13
2.4.6. Hipertensão arterial	14
2.4.7. Contraceptivos orais.....	14
2.4.8. Terapia hormonal na menopausa.....	15
2.4.9. Lesão tecidual.....	15
2.5. Factores protectores.....	16
2.5.1. Gravidez	16
2.5.2. Hábitos tabágicos	16
2.5.3. Exercício.....	17
2.6. Sintomas	17
2.6.1. Hemorragia uterina anormal (HUA)	18

2.6.2. Dor.....	19
2.6.3. Sintomas resultantes da compressão	20
2.7. Impacto na qualidade de vida.....	21
2.8. Diagnóstico	22
2.8.1. Exame clínico.....	22
2.8.2. Exames imagiológicos.....	23
CAPÍTULO III	25
3.1. Tratamento	25
3.1.1. Terapêutica Farmacológica	25
3.1.1.1. Estrogénios e progestativos	26
3.1.1.2. Inibidores da síntese dos esteroides.....	27
3.1.1.2.1. Agonistas GnRH (Gonadotropin-releasing hormone).....	27
3.1.1.2.2. Antagonistas da GnRH.....	29
3.1.1.2.3. Inibidores da aromatase.....	30
3.1.1.3. Moduladores dos receptores de esteróides	32
3.1.1.3.1. Moduladores selectivos dos receptores dos estrogénios	32
3.1.1.3.2. Moduladores selectivos dos receptores de progesterona.....	33
3.1.1.4. Terapêutica androgénica.....	35
3.1.1.5. Anti-fibróticos	37
3.1.1.6. Sistema intrauterino com levonorgestrel (LNG-IUS)	38
3.2. Terapêutica não farmacológica	40
3.2.1. Histerectomia	41
3.2.2. Miomectomia	42
3.2.3. Embolização das artérias uterinas	43
3.2.4. Cirurgia por ultrassons	45
Capítulo IV	46
4.1. Miomas e fertilidade.....	46
4.2. Miomas e gravidez	48
4.2.1. Influência dos miomas na gravidez.....	49
4.2.2. Rutura da cicatriz da miomectomia durante a gravidez	50
4.3. Malignidade.....	51
Capítulo V	53
5.1. Perspectivas Futuras e Conclusão	53
5.2. Referências Bibliográficas	54

Índice de Abreviaturas

bFGF - Factor de crescimento básico dos fibroblastos

COMT - Catecol-O-metiltransferase

EGF - Factor de crescimento epidérmico

EGF - Factores de crescimento epidérmicos

FSH- Hormona folículo-estimulina

GnRH – Hormona de libertação das gonodotropinas

HUA - Hemorragia uterina anormal

IGF - Factor de crescimento *insulin-like*

INF – Interferão

LH – Hormona luteo-estimulina ou hormona luteinizante

LNG-IUS – Sistema intrauterino com levonorgestrel

MRgFUS – Cirurgia por ultrassons guiada por ressonância magnética

PDGF - Factor de crescimento derivado das plaquetas

RM – Ressonância Magnética

SERMs – Moduladores selectivos dos receptores dos estrogénios

SHBG – Hormona sexual ligada à globulina

SPRMs – Moduladores selectivos dos receptores da progesterona

TGF- β - Factor de crescimento transformante β

UPA – Acetato de ulipristal

VEGF - Factor de crescimento vascular endotelial

Índice de Figuras

Figura 1: Classificação dos miomas submucosos de acordo com a penetração intramural	3
Figura 2:Localização dos miomas.....	3
Figura 3: Incidência dos miomas segunda a localização.....	5
Figura 4: Actividades negativamente afectadas pelos sintomas.....	22
Figura 5: Mecanismo de acção dos moduladores dos receptores da progesterona	35
Figura 6: Cateterização da artéria femural	44

CAPÍTULO I

1.1. Introdução

Os miomas, também designados por fibromas ou leiomiomas⁽¹⁾, são neoplasias benignas desenvolvidas a partir de uma única célula muscular lisa do miométrio⁽²⁻⁴⁾. Compostos por grandes quantidades de matriz extracelular (que contém colagénio, maioritariamente do tipo I e III, fibronectina e proteoglicano^(1,4)), estes tumores estão bem circunscritos no miométrio, mesmo não possuindo cápsula⁽²⁾. As suas dimensões podem variar de poucos milímetros a grandes massas, sendo que tumores muito grandes podem provocar distorção da superfície ou da cavidade uterina⁽²⁾. A origem monoclonal independente é mantida não obstante de geralmente os tumores serem múltiplos⁽²⁾.

Apesar de raramente associados a mortalidade estes tumores causam uma significativa morbilidade afectando negativamente a qualidade de vida das doentes^(1,5).

O desenvolvimento de novas tecnologias verificado nos últimos anos permite actualmente às doentes com miomas usufruir de técnicas cirúrgicas cada vez menos invasivas e bem diferentes do antigo gold standart, a histerectomia clássica por via abdominal. Também ao nível das armas terapêuticas se verificaram avanços que além de proporcionarem melhores condições de aplicação aos tratamentos cirúrgicos, permitem em alguns casos contornar os efeitos secundários da patologia e no futuro, com o desenvolvimento de novas moléculas, poderão constituir por si só uma opção que evite o recurso à cirurgia.

Tendo em conta o impacto dos miomas na população feminina mundial, esta monografia tem por objectivo conhecer características clínicas, o diagnóstico, opções terapêuticas e qual os efeitos dos miomas na gravidez e na fertilidade.

1.2. Métodos

Para a elaboração desta revisão de conjunto foi realizada uma pesquisa de literatura subordinada ao tema Mioma: epidemiologia e tratamento, entre 18 de Fevereiro e 27 de Outubro de 2013.

A pesquisa foi essencialmente feita via internet usando os motores de busca Pubmed, B-on e, pontualmente, Google académico. Desta, foram consultados artigos científicos, meta-análises, guidelines terapêuticas, artigos de revisão e de pesquisa assim como o último consenso, subordinado ao tema, elaborado pela sociedade portuguesa de ginecologia.

Como critérios de selecção de fontes de informação considerou-se a língua dos documentos (inglesa e portuguesa); o local de publicação do documento (revistas científicas conceituadas ou sítios da internet com credibilidade reconhecida); data de publicação; utilização de operadores booleanos (“AND”, “OR”) com intuito de alargar ou restringir a pesquisa.

CAPÍTULO II

2.1. Classificação

Os miomas podem localizar-se a qualquer nível do músculo uterino sendo normalmente classificados segundo a sua posição anatómica. Assim, são classificados em submucosos, intramurais e subserosos [Figura 1]. Os primeiros situam-se por baixo do endométrio, podendo em alguns casos crescer para o lúmen uterino. Os intramurais estão situados na espessura do miométrio enquanto que os subserosos se localizam, como o nome indica, por baixo da membrana serosa^(2,6). Estes últimos podem tornar-se pediculados, confundindo-se com um tumor do ovário, sendo que quando adquirem a irrigação de outros órgãos intra-abdominais e perdem a irrigação sanguínea proveniente do útero, ocorre atrofia com reabsorção do pedículo passando esta massa a chamar-se de mioma parasita^(2,7,8).

Os miomas submucosos podem ainda ter uma subclassificação tendo em conta o grau de penetração intramural. Assim, podem ser de grau 0, I ou II⁽⁶⁾ [Figura 2].

Convencionou-se que o tamanho do útero miomatoso é descrito em semanas como se tratasse de um útero em gravidez^(5,9).

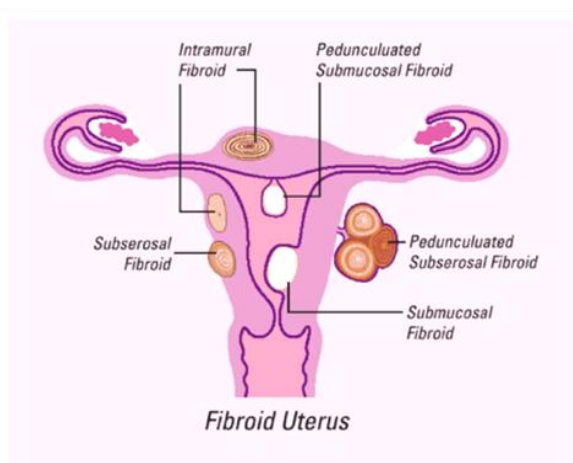


Figura 2:Localização dos miomas⁽²¹⁾

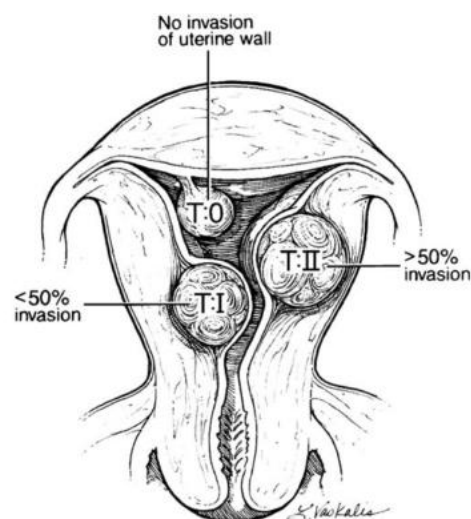


Figura 1: Classificação dos miomas submucosos de acordo com a penetração intramural⁽⁶⁾

2.2. Epidemiologia

Afectando cerca de 30 a 60% da população mundial e 20 a 40% das mulheres em idade reprodutiva⁽¹⁰⁾, os miomas apresentam-se como o tipo de tumor benigno mais frequente do aparelho genital feminino^(1,3,4,11).

Sendo a quinta causa de hospitalização por problemas ginecológicos não relacionados com a gravidez, em mulheres com idade entre os 15 e os 44 anos^(1,12), estes tumores, aparecem citados como diagnóstico primário em aproximadamente 40% das 200000-300000 hysterectomias realizadas anualmente nos Estados Unidos^(4,8,11) e foram a indicação primária para cirurgia em 199000 hysterectomias e 30000 miomectomias realizadas neste país em 1997⁽¹⁾.

Anualmente são gastos aproximadamente 3 a 5 biliões de dólares no diagnóstico e tratamento dos miomas⁽⁸⁾. Cada mulher com miomas representa para a economia americana um custo 2.6 vezes maior do que o custo total anual em saúde por cada mulher sem miomas⁽¹³⁾.

Em Portugal, à semelhança do que acontece noutros países, os miomas constituem a principal causa de hysterectomia.

Os miomas são raramente observados antes da puberdade. A sua incidência varia com a idade, sendo a probabilidade de ser diagnosticado um mioma aumenta até aos 50 anos e depois diminui. Também a sua prevalência e crescimento tendem a aumentar ao longo da idade reprodutiva da mulher, ocorrendo este aumento de crescimento especialmente em situações de elevadas concentrações de esteroides verificando-se durante a menopausa o seu retrocesso^(1,2,9,14,15).

A verdadeira incidência desta patologia é desconhecida dado que muitas mulheres são assintomáticas. Estima-se, no entanto, que a sua incidência varie entre 5 e 80%

dependendo da idade e da raça⁽¹⁶⁾, com uma prevalência de 20-40% nas mulheres em idade reprodutiva e de 70-80% aos 50 anos⁽¹⁰⁾.

Só este ano arrancaram os primeiros estudos epidemiológicos para conhecer a dimensão desta patologia em Portugal, não existem por isso dados sobre a verdadeira prevalência no nosso país. Estima-se no entanto que afecte cerca de 2 milhões de portuguesas⁽¹⁰⁾. Em 2014 serão divulgadas as conclusões deste primeiro estudo a nível nacional.

Apesar desta falha de informação relativamente à sua verdadeira prevalência, os estudos já realizados demonstram que as mulheres de etnia negra, ou descendentes destas, apresentam um risco 2 a 3 vezes superior de desenvolver miomas do que as caucasianas e assim tanto a incidência como a prevalência tenderão a ser superiores para estas mulheres⁽⁹⁾.

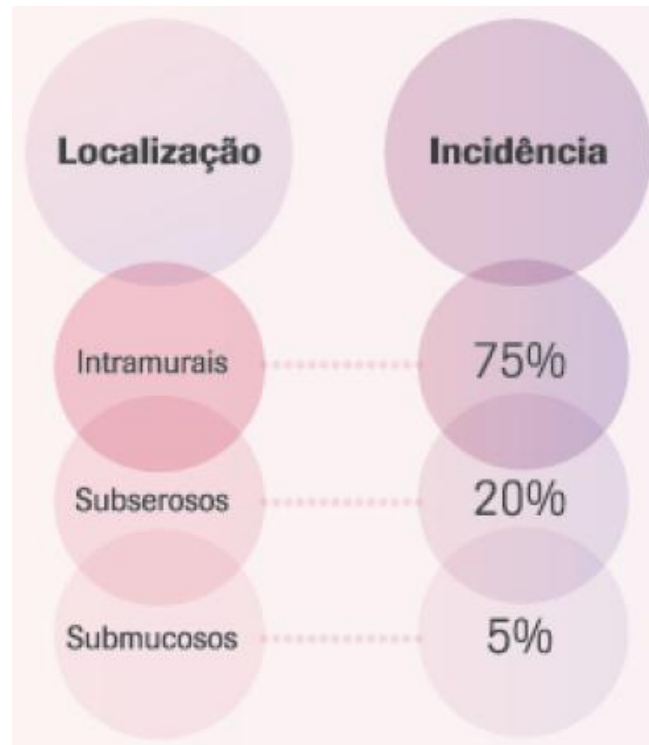


Figura 3: Incidência dos miomas segunda a localização⁽¹⁰⁾

2.3. Etiologia

Apesar de associados a factores hormonais, genéticos e moleculares o factor exacto que leva ao desenvolvimento dos miomas é desconhecido^(1,3).

As alterações genéticas encontradas nestes tumores são possivelmente desencadeadas por anormalidades intrínsecas do miométrio, elevações congénitas do número de receptores de estrogénios no miométrio, alterações hormonais ou por resposta a uma lesão isquémica que ocorra durante a menstruação. Uma vez estabelecidas, estas alterações são influenciadas por promotores (hormonas) e efectores (factores de crescimento)⁽¹⁾.

Estudos bioquímicos e moleculares mostram que além de apresentarem níveis aumentados tanto de estrogénios como de progesterona, quando comparados com o miométrio normal, os miomas são capazes de produzir estradiol. Este último estimula a proliferação celular do tumor enquanto a progesterona parece atrasar ou inibir a apoptose destas células⁽¹¹⁾.

O crescimento do tumor é caracterizado por aumento da camada inferior da matriz extracelular, alteração da vascularização e proliferação do músculo liso⁽¹⁷⁾.

2.3.1. Genética

Cerca de 40% dos miomas apresentam anormalidades cromossomais sendo os grandes miomas os que apresentam maior probabilidade de as desenvolver. As anormalidades mais comuns incluem translocações entre os cromossomas 12 e 14, deleções do cromossoma 7 e trissomia do cromossoma 12^(1,3). Os restantes 60% dos miomas podem ter mutações não detectadas⁽¹⁾.

Mais de cem genes regulam os miomas tanto positiva como negativamente. Entre esses genes estão o gene associado ao receptor α dos esteroides sexuais, ao receptor β dos estrogénios, aos receptores A e B da progesterona, aos receptores das hormonas de crescimento, ao receptor da prolactina, os genes da matriz extracelular e os genes do colagénio. Muitos destes genes regulam a mitogénese, o crescimento, a diferenciação e a proliferação celulares⁽¹⁾.

2.3.2. Hormonas

Os miomas são tumores hormonodependentes e tanto os estrogénios como a progesterona aparecem como promotores do seu desenvolvimento. Tal facto justifica o porquê destes tumores serem raramente observados antes da puberdade, serem mais prevalentes durante os anos reprodutivos, de poderem crescer durante a gravidez e regredirem depois da menopausa^(1,2,17).

2.3.2.1. Estrogénios

Modelos animais mostram que os estrogénios estimulam a mitose nos miomas, modulam a proliferação celular e podem alterar a expressão de genes, de receptores e de factores de crescimento. Sendo que algumas acções desta hormona como indução do crescimento e proliferação celulares, podem ser mediadas via mast cells com subsequente produção de heparina e histamina⁽¹⁷⁾.

Apesar dos níveis sanguíneos de estrogénio e progesterona serem similares em mulheres com e sem miomas clinicamente detectáveis, os níveis de estradiol são maiores no interior dos miomas do que no miométrio normal. Esta produção de

estrogénios pelo tecido do tumor é sugerida pelo aumento dos níveis de aromatase, enzima responsável pela conversão de androgénios em estrogénios^(1,17). Desta forma, os miomas também podem crescer quando os níveis de estrogénios circulantes são baixos uma vez que os androgénios ováricos e adrenais podem ser convertidos em estrogénios pela aromatase⁽¹⁸⁾.

Foram encontrados baixos níveis de enzimas que convertem estradiol em estrona nas células de mioma. Tal facto pode promover a acumulação do estradiol no interior das células o que provoca uma sobre regulação dos receptores dos estrogénios e da progesterona, uma hiperresponsividade ao estrogénio e o crescimento do mioma. Assim, os miomas apresentam um maior índice de proliferação do que o miométrio normal, durante o ciclo menstrual^(1,17). O papel dos estrogénios na proliferação dos miomas é ainda apoiado por estudos que mostram um aumento do crescimento dos tumores em mulheres que fazem terapia de substituição estrogénica⁽¹⁷⁾.

Estudos in vitro confirmam que os estrogénios aumentam a expressão dos receptores dos factores de crescimento epidérmicos nas células de mioma, actuando como promotores do crescimento e aumentando a proliferação celular dos miomas. Além disto, estes estudos confirmam a existência de uma maior concentração de receptores de estrogénios, tanto do receptor α como do β , no tecido do tumor quando comparado com o miométrio normal, o que apoia a teoria do efeito aumentado destas hormonas no tecido neoplásico. Além de modular o efeito estimulante do receptor α , o receptor β é mais relevante para o desenvolvimento e crescimento dos miomas uma vez que é ubíquo em todos os tipos de células do miométrio enquanto que o receptor α apresenta expressões diferentes em diferentes tipos de células. Estes estudos concluíram ainda que os estrogénios actuam sobre factores de crescimento, citocinas, histamina e heparina para promover a proliferação celular⁽¹⁷⁾.

Os estrogénios actuam assim directamente estimulando a proliferação celular e indirectamente promovendo a acção da progesterona, provavelmente pelo aumento da expressão de citocinas mitogénicas e factores de crescimento dos miomas⁽²⁾.

2.3.2.2. Progesterona

Existem evidências bioquímicas, clínicas e farmacológicas da importância da progesterona na patogénese dos miomas. Quando comparado com o miométrio normal, verifica-se que nos miomas os receptores A e B desta hormona se encontram em concentrações elevadas. O número de mitoses também está relacionado com a concentração da progesterona uma vez que este é maior durante a fase secretora, fase correspondente ao pico de progesterona no ciclo menstrual⁽¹⁾.

Foram realizados estudos em mulheres com miomas para tentar perceber qual a influência dos receptores da progesterona no desenvolvimento do tumor. Para isso, as mulheres foram medicadas com um antagonista dos receptores da progesterona (mifepristona) e, após 3 meses de tratamento verificou-se uma redução no volume dos miomas na ordem dos 49%. Esta redução de volume foi assim associada à diminuição de concentração de receptores da progesterona sugerindo que esta hormona desempenha um papel importante na modulação do crescimento do tumor⁽¹⁷⁾.

O papel da progesterona no crescimento dos miomas foi ainda demonstrado por alguns estudos *in vitro*. Esta hormona sobre-regula a expressão de factores de crescimento epidérmicos (EGF) e aumenta a proliferação celular do tumor. Estes estudos mostraram também que em resposta à progesterona há um aumento do gene Bcl-2 e com isso uma redução da apoptose, o que promove a formação e crescimento do tumor. Um outro estudo *in vitro* que confirmou o papel dos estrogénios na proliferação

celular concluiu que a progesterona tem um efeito de regulação positiva na proliferação celular dos miomas, o que pode ser devido ao elevado número de receptores da progesterona presente no tumor quando comparado com o miométrio normal. A actividade mitótica aumentada verificou-se durante a fase luteínica e também em mulheres tratadas com progestinas⁽¹⁷⁾.

2.3.3. Factores de crescimento

Os factores de crescimento são proteínas produzidas localmente nas células do músculo liso e do fibroblasto que controlam a proliferação celular e parecem estimular o crescimento dos miomas^(1,17), principalmente por aumento da matriz extracelular⁽¹⁾.

Os factores identificados como directamente relacionados com os miomas são o factor de crescimento transformante β (TGF- β), o factor de crescimento básico dos fibroblastos (bFGF), o factor de crescimento epidérmico (EGF), o factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), o factor de crescimento *insulin-like* (IGF) e a prolactina. Estes factores afectam as células de forma complexa e a resposta a factores combinados pode ser diferente da resposta a um único factor⁽¹⁾.

Muitos deles além de sobreexpressos nos miomas também aumentam a proliferação do músculo liso (TGF- β , bFGF), aumentam a síntese de DNA (EGF, PDGF), estimulam a síntese de matriz extracelular (TGF- β), promovem a mitogénese (TGF- β , EGF, IGF, prolactina) ou promovem a angiogénese (bFGF, VEGF)⁽¹⁾.

2.4. Factores de risco

O desenvolvimento de miomas pode ser precedido de uma exposição a factores de risco que podem não ser reconhecidos mesmo após a apresentação ao profissional de saúde⁽¹⁾.

2.4.1. Idade

É durante os quarenta anos que há maior probabilidade de diagnóstico de mioma. No entanto, não é claro se este facto se deve a uma maior formação ou a um aumento do crescimento, secundário a alterações hormonais, destes tumores. O facto de a maior parte das histerectomias serem recomendadas e aceites só após a idade reprodutiva também pode ser preponderante para este aumento de incidência⁽¹⁾.

A idade à qual ocorre a primeira menstruação é importante no que diz respeito ao desenvolvimento de miomas. Uma menarca precoce, em idade inferior a 10 anos, aumenta e uma menarca tardia, em idade superior a 16 anos, diminui o risco de desenvolvimento do tumor^(1,8).

O tamanho das células do mioma é significativamente menor em mulheres pós-menopausa e nestas os miomas são ainda mais pequenos e menos numerosos quando os níveis de estrogénios endógenos são baixos.

2.4.2. História Familiar

Mulheres com relação de parentesco de primeiro grau relativamente a doentes com miomas apresentam um risco 2.5 vezes aumentado de também os vir a desenvolver. Por

outro lado, uma mulher que tenha relação de parentesco de primeiro grau com duas doentes tem uma probabilidade duas vezes maior de ter uma forte expressão de VEGF- α quando comparativamente a uma mulher sem história familiar de mioma ^(1,3).

Estudos mostram que gémeas monozigóticas são mais frequentemente hospitalizadas para tratamento de miomas do que gémeas dizigóticas sendo esta correlação duas vezes maior nas monozigóticas ^(1,2). Estes estudos que envolvem familiares sugerem uma predisposição hereditária para os miomas ⁽¹⁹⁾.

Por provocar flutuações nos níveis hormonais de estrogénios e progesterona, também o stress foi relacionado com o aumento do risco de desenvolver miomas ⁽²⁰⁾.

2.4.3. Etnia

Estudos demonstram que comparativamente às mulheres caucasianas as negras apresentam um risco 2 a 3 vezes maior de desenvolver miomas ^(1,19,21). Além disso, nesta etnia os miomas surgem numa idade inferior, são mais numerosos, maiores e mais sintomáticos ^(1,3-5,8,9,22).

Não está esclarecido se estas diferenças são genéticas ou se se devem ao diferente nível de estrogénios circulante, metabolismo de estrogénios, dieta ou factores ambientais. No entanto, um estudo descobriu que o genótipo Val/Val de uma enzima essencial ao metabolismo dos estrogénios, a catecol-O-metiltransferase (COMT), está presente em 47% das mulheres afro-americanas e apenas em 19% das caucasianas. Mulheres que apresentem este genótipo têm maior tendência para desenvolver miomas, tal facto explica a maior prevalência nas mulheres com ascendência africana ^(1,4). Também ao nível do gene CYP17, gene envolvido na génese de esteroides, parecem existir polimorfismos que conduzem a miomas. Sendo o genótipo CYP17 A2/A2

relacionado com o aumento e o genótipo CYP17A1/A2 com a diminuição do risco de desenvolver miomas⁽⁴⁾.

A maior incidência que se verifica na raça negra sugere assim um componente genético na patogénese dos miomas⁽²⁾. Tanto as mulheres asiáticas como as hispânicas parecem apresentar um risco de desenvolver miomas semelhantes às caucasianas⁽²¹⁾.

2.4.4. Hábitos alimentares

São poucos os estudos que analisaram a associação entre a dieta e a presença ou crescimento de miomas. Num deles a dieta rica em vegetais verdes aparece como sendo protectora enquanto que a dieta com grande quantidade de carne foi associada ao aumento de incidência dos miomas no entanto, estas associações são difíceis de interpretar pois o estudo não mediu o consumo de calorias e de gordura. Não é claro também se as vitaminas, as fibras ou os fitoestrógenos são responsáveis pelos efeitos observados^(1,2,8).

Relativamente a bebidas não foi demonstrada qualquer associação com a cafeína mas associado ao consumo de bebidas alcoólicas verifica-se um ligeiro aumento de risco de desenvolvimento destas neoplasias⁽²⁾.

2.4.5. Peso

Um estudo prospectivo descobriu que o aumento do índice de massa corporal e o aumento de 10kg no peso aumentam o risco de desenvolver miomas em 21%. Tal facto, também se observou em mulheres com uma percentagem de massa gorda superior a 30%. A obesidade aumenta a conversão dos androgénios adrenais em estrona e diminui

a globulina de ligação às hormonas sexuais resultando num aumento da disponibilidade biológica dos estrogénios o que parece explicar o aumento do crescimento e/ou da prevalência dos miomas^(1,3,8).

2.4.6. Hipertensão arterial

Mulheres hipertensas apresentam um risco superior de desenvolver miomas quando comparadas com as não hipertensas^(2,3,23). O aumento da tensão arterial diastólica pode provocar alterações ou aumento de citocinas no músculo liso promovendo o crescimento dos miomas, sendo tanto maior o risco quanto mais elevada a tensão arterial⁽²⁾.

2.4.7. Contraceptivos orais

O efeito dos contraceptivos orais no desenvolvimento de miomas não está completamente esclarecido^(1,3,12).

Há evidências que o uso precoce de contraceptivos orais aumenta o risco de desenvolver miomas⁽¹²⁾ no entanto, existem estudos que mostram que o uso de contraceptivos orais por 10 anos ou mais diminui o risco de desenvolver miomas em cerca de 30% ^(3,21).

Controvérsias à parte, os contraceptivos orais podem ser prescritos a mulheres com miomas diagnosticados uma vez que melhoram os sintomas associados e reduzem a duração do fluxo menstrual com consequente aumento do hematócrito, sem aumentar o volume tumoral^(3,12).

2.4.8. Terapia hormonal na menopausa

Para a maioria das mulheres pós-menopausa a terapêutica hormonal de substituição não estimula o crescimento uterino⁽¹⁾. A terapêutica hormonal é a terapêutica mais eficaz da sintomatologia vasomotora na mulher pós-menopausa e os seus benefícios são superiores aos riscos na mulher sintomática até aos 60 anos ou durante 10 anos após a menopausa⁽¹⁰⁾.

A terapêutica hormonal não está contraindicada na presença de miomas. No entanto, embora não seja frequente, devido às baixas doses hormonais utilizadas podem aparecer hemorragias uterinas anormais e não se observar uma regressão da dimensão do tumor, podendo mesmo verificar-se o seu aumento^(10,21). Nestes casos, a terapêutica deverá ser interrompida e ponderar-se um eventual tratamento dos miomas⁽¹⁰⁾.

2.4.9. Lesão tecidual

A lesão tecidual ou a inflamação resultantes de agentes ambientais, de infeções ou de hipóxia foram propostos como mecanismos de iniciação de miomas. Antecedentes de doença inflamatória pélvica aumentam o risco de miomas, sendo este tanto maior quanto maior o número de episódios infecciosos. Também a irritação intrauterina parece contribuir para o aparecimento destas neoplasias^(1,2).

Infeções sexualmente transmissíveis, um grande número de parceiros sexuais, o início precoce da actividade sexual, o uso de dispositivos intrauterinos ou a exposição ao talco não foram descritos como factores que aumentem a incidência dos miomas. Também os vírus herpes simplex tipo I ou II, citomegalovírus, epstein-barr ou as infeções por clamídia não mostraram qualquer associação com os miomas. A hipoxia

induzida por vasoconstrição durante a menstruação foi proposta, mas não confirmada, como uma possível fonte de lesão do miométrio⁽¹⁾.

2.5. Factores protectores

2.5.1. Gravidez

O aumento da paridade diminui a incidência e o número de miomas^(1,3). Estes tumores partilham algumas características com o miométrio normal durante a gravidez, incluindo aumento da produção de matriz extracelular e aumento da expressão de receptores para péptidos e hormonas esteroides. Após o parto o miométrio volta ao peso, fluxo sanguíneo e tamanho normais, via apoptose e desdiferenciação. Este processo de remodelação pode ser responsável pela involução dos miomas. Outra teoria defende que os vasos que alimentam os miomas regredem durante a involução do útero, privando os miomas de nutrição⁽¹⁾.

As gravidezes que ocorrem entre os 25 e os 29 anos fornecem a maior protecção contra o desenvolvimento de miomas. Antes desta idade, a gravidez pode-se dar antes do desenvolvimento dos miomas e após esta idade os miomas podem ser demasiado grandes para regredir⁽¹⁾.

2.5.2. Hábitos tabágicos

As mulheres fumadoras apresentam uma menor incidência de miomas de uma forma dose dependente⁽³⁾. Tal facto deve-se a uma diminuição dos estrogénios junto ao tecido alvo. Esta diminuição pode resultar de uma redução da conversão de androgénios em

estrona, causada por uma inibição da aromatase por parte da nicotina, de um aumento da 2-hidroxilação do estradiol ou de uma maior estimulação de níveis de globulina de ligação às hormonas sexuais. Um estudo epidemiológico envolvendo mulheres afro-americanas não encontrou evidências de aumento de incidência de miomas nas fumadoras todavia, referiu que a diminuição do nível de estrogénios pode ser contraposta por uma estimulação da proliferação celular feita por componentes do fumo como a dioxina^(1,2).

2.5.3. Exercício

Ex-atletas universitárias apresentam uma prevalência de miomas 40% inferior a não atletas. Não está claro se esta diferença representa o efeito do exercício ou da diminuição da conversão de androgénios em estrogénio resultante da massa corporal ser essencialmente magra⁽¹⁾ no entanto, o exercício parece ser um factor protector ao desenvolvimento de miomas.

2.6. Sintomas

Tendo em conta a alta prevalência dos miomas seria de antecipar que a incidência de sintomas a si associados seria elevada no entanto, a maioria dos miomas é assintomática^(2,5,9,15). Estima-se que apenas 20 a 50% das mulheres com um ou mais miomas apresentam sintomas que possam ser directamente atribuídos ao tumor. Aproximadamente 62% das mulheres com miomas sintomáticos têm miomas múltiplos e os sintomas correlacionam-se normalmente com a localização, número, tamanho ou alterações degenerativas concomitantes^(2,5,9).

Os sintomas associados a esta patologia são muito variáveis sendo que começam muitas vezes com uma sensação de desconforto e podem incluir pressão pélvica, dispareunia, alteração da frequência urinária, obstipação, disfunção reprodutiva e hemorragias anormais^(5,20). Destes, os sintomas mais frequentes são as alterações menstruais e o desconforto pélvico⁽⁵⁾.

2.6.1. Hemorragia uterina anormal (HUA)

A hemorragia uterina anormal é muitas vezes o único sintoma. Esta pode apresentar-se como menorragia ou hipermenorreia^(2,5,9,24) e, na faixa etária entre os 40 e 50 anos constitui o principal motivo de consulta ginecológica. A razão pela qual estes tumores provocam hemorragia excessiva não está, no entanto, bem esclarecida^(1,9). Contrariamente à menorragia, a metrorragia não é característica dos miomas estando relacionada com patologia do endométrio^(2,5,9).

A presença de miomas não leva necessariamente a menorragia⁽¹⁾ estando presente apenas em aproximadamente 30% das doentes^(2,5,9). Como complicação desta perda excessiva de sangue durante a menstruação podem surgir situações de anemia ferropénica sendo que tal associação é mais relacionada com miomas intramurais ou submucosos^(2,5,9,24).

No caso dos miomas intramurais, o excesso de hemorragia foi relacionado com o aumento do tamanho da cavidade uterina, da área do endométrio e com alterações vasculares do endométrio. O efeito obstrutivo/compressão mecânica provocado por estes tumores na vascularização uterina provoca ectasia das vénulas o que leva a uma congestão do miométrio e do endométrio provocando uma abundante hemorragia menstrual^(2,9).

Os miomas submucosos que estão parcial ou totalmente dentro da cavidade endometrial são mais propensos a causar menorragia⁽⁹⁾. Por outro lado, a endometrite, frequentemente subjacente a estes miomas, pode agravar a hipermenorreia^(2,5,9). Estes tumores podem ainda provocar hemorragias intermenstruais, por ulceração do endométrio, causar a distorção e congestão dos vasos circundantes e ainda, apesar de muito raramente, um mioma submucoso pedunculado pode sofrer um prolapso para o cérvix dando origem a uma hemorragia intensa⁽⁵⁾. A hemorragia menstrual excessiva foi também relacionada com a desregulação de factores de crescimento locais e com uma angiogénese anómala⁽⁹⁾.

Após a menopausa ocorre, normalmente, um retrocesso dos miomas que é acompanhado por uma atrofia do miométrio e cessação das hemorragias excessivas^(5,9). No entanto, mulheres pós-menopausa que façam terapêutica hormonal de substituição podem continuar a apresentar estas hemorragias^(5,9,25). Foi descrito que mulheres pós-menopausa com miomas submucosos que fazem terapêutica hormonal de substituição apresentam um risco 2 vezes superior de terem episódios de hemorragia excessiva quando comparadas com mulheres que não apresentam miomas submucosos^(5,9).

2.6.2. Dor

Algumas mulheres referem sintomas de pressão, dor pélvica ou ainda dor lombar, decorrente do número, localização e dimensões dos miomas⁽¹⁰⁾. No entanto, doentes com miomas apresentam uma probabilidade de desenvolver dor pouco superior à das mulheres que não os têm^(1,5).

O aumento do fluxo menstrual, que está presente em algumas das doentes com miomas, pode estar por si só associado a dismenorreia especialmente se houver a

passagem de coágulos sanguíneos. Quanto maior for o fluxo menstrual mais frente é este acontecimento⁽⁵⁾.

O desconforto abdominal sentido pelas doentes, descrito como sensação de pressão, é semelhante ao desconforto sentido pelas grávidas durante crescimento uterino⁽¹⁹⁾.

Uma vez que dependente do local do mioma está o local onde a dor ou a pressão se situam, dependendo do tipo de mioma, a mulher pode sentir, por exemplo, dor de costas, dispareunia, entre outras. A dor também pode ocorrer quando o miomatoso fica encarcerado na pélvis⁽⁵⁾.

A dor pode associar-se à torção, no caso de miomas pediculados, ou a dilatação cervical, provocada por miomas submucosos. Nestas situações, a dor é usualmente aguda sendo necessário o diagnóstico diferencial para excluir outras situações como gravidez ectópica, apendicite, torção ovárica ou doença inflamatória pélvica aguda^(2,9). Também os grandes miomas podem ser responsáveis pelo aparecimento de dor aguda. Esta situação verifica-se quando estes tumores de grandes dimensões crescem para além da capacidade de suplemento sanguíneo, provocando isquémia com consequente necrose e degeneração tumoral. É esta necrose com consequente degeneração a responsável pelo aparecimento da dor e que pode necessitar de intervenção cirúrgica^(9,26).

Um estudo demonstrou que a dor abdominal é mais comum em grávidas com miomas e foi associada a tumores de tamanho superior a 200 cm³⁽⁹⁾.

2.6.3. Sintomas resultantes da compressão

Quando atingem um tamanho tal que permite a palpação, normalmente mais de 12 semanas, os miomas começam a exercer pressão sobre órgãos adjacentes, especialmente

sobre o aparelho urinário (bexiga) e rectossigmoideu. Associada a esta pressão podem surgir alterações urinárias como incontinência, polaquiúria, nictúria, urgência miccional, dificuldade na micção e hidronefrose por compressão directa sobre os ureteres; alterações intestinais como obstipação e tenesmo; alterações venosas uma vez que a compressão das veias pélvicas pode ser responsável por trombose e edema dos membros inferiores; e alterações nervosas nomeadamente citalgia por compressão do nervo obturador com consequente dor na face interna da coxa^(2,5,9,26).

2.7. Impacto na qualidade de vida

Foi realizado um estudo para avaliar qual o impacto, durante os últimos 12 meses, dos miomas sintomáticos na vida das mulheres. Das 1533 mulheres entrevistadas 14.8% reportaram que o impacto era extremamente negativo, 18.3% que o impacto era moderadamente negativo e 37.2% que o impacto negativo era ligeiro. Quase 37.2% das mulheres responderam que os sintomas não tinham qualquer impacto na vida e 9% não sabiam qual o impacto dos sintomas na sua vida⁽²⁷⁾.

Às mulheres que referiram que os miomas sintomáticos tinham impacto na sua vida foi ainda perguntado quais as actividades que eram negativamente afectadas. Cerca de 42.9% das mulheres referiram que a vida sexual era negativamente afectada, seguindo-se o desempenho no trabalho (27.7%), o relacionamento com amigos e família (27.2%) e as tarefas domésticas (25.9%)⁽²⁷⁾ [Figura 4].

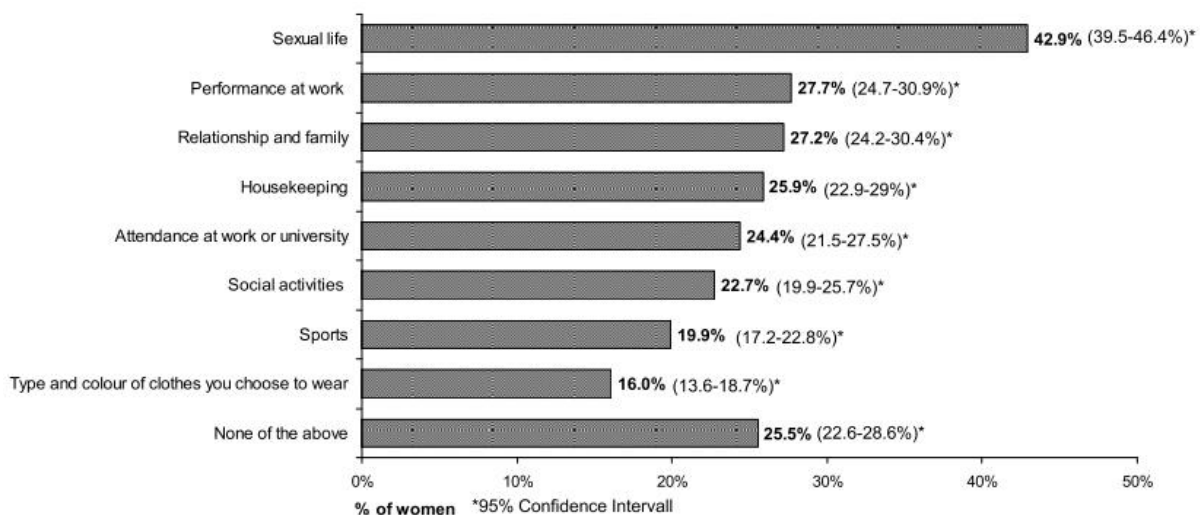


Figura 4: Actividades negativamente afectadas pelos sintomas⁽²⁷⁾

2.8. Diagnóstico

O diagnóstico exacto do tamanho, número e localização dos miomas é fundamental para que as doentes tenham acesso ao tratamento e acompanhamento mais adequado para cada caso.

2.8.1. Exame clínico

A anamnese é, por si só, sugestiva da existência de mioma. No entanto, é o exame ginecológico com toque bimanual que o permite identificar. Este diagnóstico tem por base o aumento do volume uterino ou a existência de tumefacção na região hipogástrica. A tumefacção apresenta uma consistência duro-elástica sendo geralmente indolor e de contornos irregulares⁽²⁾. O exame manual permite a identificação de miomas com mais de 12 a 20 semanas⁽⁹⁾ e funciona bem na maioria das mulheres, mesmo nas obesas (IMC > 30), não sendo necessário o exame ultrassonográfico quando o diagnóstico é praticamente certo. No entanto, apesar deste método ser bom para miomas subserosos e

intramurais, os miomas submucosos necessitam de exames complementares como por exemplo sonografias por infusão salina (histerossonografia), histeroscopia ou uma ressonância magnética para um diagnóstico definitivo⁽¹⁾.

2.8.2. Exames imagiológicos

As técnicas imagiológicas disponíveis para confirmar o diagnóstico de mioma incluem ecografia pélvica abdominal/transvaginal, sonografia por infusão salina, histeroscopia e ressonância magnética⁽¹⁾.

A ecografia transvaginal é o gold standard para avaliação da cavidade pélvica. É um exame acessível, não invasivo, de baixo custo, sem radiação e que é útil na distinção entre miomas e outras condições pélvicas. Apesar da ecografia transvaginal apresentar maior acuidade diagnóstica deve ser complementada com a ecografia abdominal, sobretudo na presença de úteros volumosos^(1,10). Esta técnica apresenta limitações no que diz respeito à determinação exacta do número e posição dos miomas sendo no entanto, razoavelmente fiável para úteros de tamanho inferior a 375 ml e que contêm número igual ou inferior a 4 miomas⁽¹⁾.

Ecograficamente a aparência dos miomas pode variar mas, normalmente, estes apresentam-se como massas simétricas, arredondadas, bem delimitadas, hipoeogénicas, heterogéneas e com vascularização em halo^(1,10).

A histerossonografia tem por base a inserção de soro fisiológico na cavidade uterina para proporcionar um melhor contraste e definição de miomas submucosos, pólipos, hiperplasia endometrial e carcinomas⁽¹⁾.

A Ressonância magnética tornou-se um meio complementar da ecografia superando algumas limitações técnicas desta. Além de ser o melhor método no diagnóstico

diferencial com adenomiose, leiomiossarcoma e massas anexiais é a modalidade mais precisa no diagnóstico, mapeamento e caracterização dos leiomiomas. Sendo excelente para avaliação do tamanho, posição e número de miomas é também a melhor técnica para avaliação da penetração dos miomas submucosos no miométrio. As vantagens deste método incluem a independência face às técnicas do operador, não ser um exame invasivo e a baixa variabilidade na observação e na interpretação das imagens ^(1,2). Como desvantagens há-de referir a maior dificuldade de acesso e o elevado custo, pelo que se deve considerar apenas indicado em situações particulares. As suas principais indicações são a dificuldade no diagnóstico diferencial entre patologia benigna e maligna, mapeamento de miomas múltiplos, selecção para miomectomia via laparotómica/laparoscópica e avaliação prévia a tratamento destrutivo dos miomas⁽¹⁸⁾.

A histeroscopia é um procedimento endoscópico que avalia a cavidade uterina por recurso a um sistema óptico. O histeroscópio é introduzido através da vagina até ao canal cervical e à cavidade uterina e, ao mesmo tempo, é feita uma distensão local usando um meio líquido. Sendo uma técnica invasiva, apresenta a melhor sensibilidade no diagnóstico diferencial entre pólipos e mioma submucoso, permitindo no mesmo acto o tratamento⁽²⁾. Esta técnica está contra-indicada na gravidez, nos casos de infecção aguda e não deve ser realizada perante uma hemorragia activa.

CAPÍTULO III

3.1. Tratamento

O tratamento dos miomas deve ser individualizado estando dependente de vários factores. O número, tamanho e localização dos tumores apresentam-se novamente como factores determinantes dos miomas. Além destes, pode-se salientar a idade da mulher, a proximidade cronológica da menopausa, o estado de saúde, o desejo de preservar a fertilidade e, sobretudo, a gravidade dos sintomas associados⁽²⁾.

3.1.1. Terapêutica Farmacológica

O principal objectivo deste tipo de tratamento é a redução temporária do volume do útero e do tamanho do mioma, uma vez que é frequentemente ineficaz na eliminação dos tumores e na prevenção das recorrências⁽²⁾. Desta forma, em casos de miomas assintomáticos não há razão para este tipo de tratamento⁽¹⁰⁾.

As terapêuticas actuais baseiam-se no facto das concentrações dos receptores de estrogénios e progesterona serem maiores nos miomas do que no miométrio normal, dos esteroides ovários influenciarem o crescimento do tumor e também no facto de a actividade proliferativa e mitótica dos miomas ser superior na fase secretora^(2,25). Assim, a maior parte dos tratamentos são hormonais ou actuam sob hormonas relevantes ou sob os seus receptores, interferindo no crescimento do mioma⁽²⁵⁾.

A terapêutica farmacológica pode provocar uma redução de cerca de 50% no tamanho dos miomas, verificando-se no entanto com alguns fármacos o regresso às dimensões pré tratamento após a sua interrupção. Esta abordagem terapêutica pode fazer

parte de um plano pré operatório e no caso de a doente entrar na menopausa, a cirurgia poderá ser dispensada⁽¹⁰⁾.

Ainda não existe um fármaco consensual que prove a sua eficácia e a sua segurança, sobretudo quando usado por longos períodos de tempo. O preço e os efeitos secundários associados a algumas opções terapêuticas podem limitar o seu uso⁽¹⁰⁾.

3.1.1.1. Estrogénios e progestativos

As terapias estrogénica e progestativa, em combinação ou apenas a progestativa, são geralmente a primeira linha terapêutica para doentes com miomas que apresentam hemorragias uterinas anormais^(2,14). Apesar destes fármacos produzirem estabilização, atrofia endometrial e assim controlarem a hemorragia excessiva, esta é uma medida temporária e não parece reduzir o tamanho do tumor^(2,14,28).

Os progestativos produzem um efeito hipoestrogénico pela inibição da secreção de gonadotropinas e pela supressão da função ovárica, tendo também efeito anti-estrogénico⁽¹⁰⁾. Os resultados do tratamento com estes fármacos na redução do volume dos miomas são contraditórios, estando descrito quer o crescimento, quer a regressão dos tumores⁽¹⁰⁾. Estudos in vitro confirmam que os estrogénios e as progestinas podem funcionar como um factor estimulante do crescimento dos miomas e, por isso, esta terapêutica deve ser criteriosamente usada em doentes com miomas sintomáticos⁽¹⁴⁾.

Os progestativos isolados apresentam resultados variáveis no que diz respeito a amenorreia, resolução ou melhoria da hemorragia, aumento dos níveis de hemoglobina e diminuição do volume dos miomas⁽²⁾. No entanto, o uso de progestativos por via oral, tomados na segunda fase do ciclo uterino ou durante 21 dias por mês, demonstrou

provocar uma diminuição de 25 a 50% na prevalência dos sintomas resultantes da presença dos miomas⁽²⁸⁾.

Desta forma, os progestativos não são tratamento para os leiomiomas mas podem ser usados para tratamento das hemorragias uterinas anómalas por períodos de curta-média duração. Os efeitos benéficos destes são transitórios podendo contudo ser tratamento de escolha em mulheres pré-menopausa com miomas pouco sintomáticos⁽¹⁰⁾.

Ensaaios com contraceptivos orais mostraram que estes estão associados a uma diminuição da duração média do fluxo menstrual (5.8 para 4.4 dias), a um aumento do hematócrito médio (3.8 para 37.8%) e, apesar dos viéses associados, que os contraceptivos orais podem melhorar a menorragia⁽¹⁴⁾. No entanto, não se verificaram alterações, aumento ou diminuição, no tamanho médio dos miomas^(2,14). Outros estudos mostram que a terapêutica estrogénios-progestinas não causa quaisquer alterações no crescimento dos miomas enquanto que o uso isolado das progestinas provocam o seu aumento. Tais evidência foram comprovadas por estudos in vitro onde se demonstrou que a actividade mitótica nos miomas é maior com a terapêutica das progestinas, enquanto que a actividade mitótica na terapêutica de combinação estrogénios-progestinas é a mesma à dos controlos⁽¹⁴⁾.

3.1.1.2. Inibidores da síntese dos esteroides

3.1.1.2.1. Agonistas GnRH (Gonadotropin-releasing hormone)

A hormona de libertação da gonodotropina (GnRH) é um neuropéptido que regula a função da hipófise e assim, indirectamente, regula a secreção dos estrogénios e da progesterona pelo ovário⁽¹¹⁾. A GnRH é libertada a partir do hipotálamo de uma forma

pulsada no entanto, quando dada de forma contínua leva a uma dessensibilização, a uma regulação negativa dos receptores da hipófise e a cessação da produção de hormonas pelos ovários⁽¹¹⁾.

Os agonistas GnRH são péptidos mais estáveis, com maior semi-vida e com maior afinidade para os receptores da GnRH^(11,29) que permitem uma rápida diminuição do tamanho do útero e do mioma (de 35 a 65%) e que levam a amenorreia⁽²⁾. Estes resultados são devidos a um estado de hipostimulação dos receptores da GnRH ao nível da hipófise que provoca uma redução na libertação de FSH, LH e, consequentemente, estrogénios. Esta diminuição do nível de estrogénios circulantes conduz a um estado hipoestrogénico⁽¹⁴⁾. Por outro lado, estes fármacos suprimem a expressão da aromatase P450, enzima com capacidade de síntese de estrogénios, nas células do tumor o que leva a uma diminuição da produção de estrogénios in situ e, consequentemente, à diminuição do volume dos miomas^(2,14).

A diminuição de tamanho do mioma é mais pronunciada ao fim de três meses de toma^(2,14,29) mas, quando existe uma descontinuidade na administração do fármaco o tumor volta a crescer, chegando ao seu tamanho original^(2,29). Este aumento uterino para tamanho igual à época pré-tratamento observa-se em 3 a 4 semanas após suspensão do fármaco. No fim do tratamento também a menstruação recomeça em 4 a 10 semanas. O rápido crescimento do mioma após a suspensão do fármaco^(2,25) é consistente com o facto de a diminuição do tamanho não ser devida a um efeito citotóxico⁽²⁾.

Apesar de aliviarem sintomas provocados pelos miomas como hemorragia, pressão e dor pélvica, os agonistas GnRH são inapropriados para uso prolongado devido aos efeitos secundários^(2,14,25) resultantes do hipoestrogenismo. Destes, pode-se nomear a sintomatologia vasomotora, cefaleias, secura vaginal, depressão e desmineralização óssea que pode conduzir a osteoporose. Desta forma, o uso de análogos GnRH é um

tratamento preferencial para mulheres na perimenopausa ou no período pré-operatório (3-4 meses antes da cirurgia), para diminuir o tamanho do mioma, restabelecer o hematócrito e, aparentemente, diminuir as perdas sanguíneas durante a operação^(2,14,28,29). A tendência actual é limitar o seu uso a casos particulares de miomas volumosos e/ou associados a anemia⁽¹⁰⁾ no entanto, a adição oral de raloxifeno (Evista®) ou tibolona (Goldar®) pode reduzir os sintomas vasomotores ou prevenir a perda óssea respectivamente, conservando porém a eficácia da terapêutica agonista GnRH⁽²⁹⁾. A tibolona demonstrou também ser eficaz na redução dos afrontamentos^(26,29).

Como Exemplo desta classe de fármacos pode-se referir o acetato de leuprorrelina (Lucrin Depot®) que pode ser administrado quer uma vez por mês (3.75mg) quer uma vez em cada três meses (11.25mg). Tal como os restantes agonistas GnRH é rapidamente degradado pelas enzimas gastrointestinais e, por isso, é administrado por via parentérica⁽²⁶⁾.

3.1.1.2.2. Antagonistas da GnRH

Contrariamente aos agonistas da GnRH, os antagonistas GnRH bloqueiam os receptores hipofisários da GnRH levando a um declínio imediato da FSH e da LH^(2,14,29). A rapidez de actuação desta classe de fármacos permite uma menor duração do tratamento e consequentemente uma redução dos efeitos secundários⁽¹⁴⁾. No entanto, a actividade antagonista GnRH é dose-dependente⁽²⁹⁾.

Cetrorrelis (Cetrotide®) e ganirelix (Orgalutran®) são 2 fármacos comercializados representativos desta classe⁽²⁹⁾. Estudos com estes fármacos mostram que a supressão ovárica ocorre após 48 horas de tratamento, que após 7 dias são atingidos os níveis de estradiol circulante mais baixos⁽²⁹⁾ e que após 2 a 8 semanas pode ser observada uma

redução de 25 a 50% no volume do mioma. No entanto, existe uma grande variação entre doentes e, por isso, contrariamente ao que acontece com os agonistas GnRH não é possível estabelecer um padrão de redução⁽²⁹⁾.

Estudos in vitro com o acetato de cetrorelix demonstraram ainda um aumento da apoptose das células tumorais. Esta indução da apoptose foi associada à deficiência de hormonas sexuais e à regulação positiva de factores pró-apoptóticos⁽²⁹⁾.

O efeito destes fármacos é temporário regressando o mioma ao seu tamanho original pouco tempo após o término da terapêutica⁽²⁹⁾. Contudo, são ainda necessários mais estudos para avaliar o uso pré-operatório e o comportamento dos miomas após descontinuidade do tratamento assim como comparar a resposta dos miomas face a antagonistas versus agonistas da GnRH⁽²⁾.

Os efeitos secundários mais frequentes destes fármacos são as cefaleias e afrontamentos, que melhoram após descontinuidade da medicação^(2,14).

3.1.1.2.3. Inibidores da aromatase

A aromatase é responsável pela transformação da testosterona em estradiol e da androstenediona em estrona, sendo fonte de produção de estrogénios⁽¹⁰⁾. Os inibidores da aromatase inibem directamente a síntese de estrogénios por parte dos ovários. Assim, os níveis séricos desta hormona diminuem logo após um dia de tratamento sendo rapidamente atingido um estado hipoestrogénico⁽¹⁴⁾. Esta acção pode ser contrastada com a dos agonistas GnRH que inibem a síntese dos estrogénios ováricos de uma forma indirecta, provocam hiperestrogenismo inicial e só depois produzem um estado hipoestrogénico⁽¹⁴⁾. Como se sabe, os miomas produzem o seu próprio estrogénio por apresentarem uma expressão aumentada de aromatase assim, estes fármacos são uma

boa arma terapêutica contra os miomas uma vez que inibem a produção estrogénica in situ⁽¹⁴⁾.

Os inibidores da aromatase permitem a redução do tamanho do tumor⁽¹⁰⁾, tal facto foi provado por um estudo que demonstrou uma redução do volume do mioma de 61% após 4 semanas de tratamento e uma redução de 71% após 8 semanas de tratamento sendo que a retenção urinária associada foi tratada em 14 dias de terapêutica⁽¹⁴⁾.

Os inibidores da aromatase são assim uma terapêutica promissora no combate aos miomas por apresentarem um efeito hipoestrogénico rápido, o que os torna eficazes no tratamento da sintomatologia relacionada nomeadamente as hemorragias uterinas anormais⁽¹⁰⁾, e permitirem o início do tratamento em qualquer altura do ciclo menstrual. Uma vez que existe um efeito diferenciado na produção de estrogénios pelo ovário e pelos miomas, os inibidores da aromatase podem ser aperfeiçoados de forma a actuar preferencialmente num dos locais de produção estrogénica provocando diminuição do volume dos miomas sem causar hipoestrogenismo e os consequentes efeitos adversos^(2,14).

Estes fármacos são classificados em 1ª, 2ª e 3ª geração, sendo mais utilizados estes últimos, pela maior especificidade e menor incidência de efeitos secundários. Destes fármacos salientam-se o anastrozol (Arimidex®) (1mg) e o letrozol (Femara®) (2.5mg) que têm mostrado alguma eficácia no tratamento dos miomas. A perda de massa óssea com uso prolongado é um dos problemas reportados⁽¹⁰⁾ desta terapêutica.

3.1.1.3. Moduladores dos receptores de esteroides

Na procura de uma terapia eficaz para os miomas, que tivesse os benefícios da terapia GnRH mas fosse isenta dos seus efeitos secundários, foram estudados outro tipo de fármacos que manipulavam não só os estrogénios como também a progesterona⁽¹⁴⁾.

3.1.1.3.1. Moduladores selectivos dos receptores dos estrogénios

Os moduladores selectivos dos receptores dos estrogénios (SERMs) são agentes não-esteroides que se ligam aos receptores dos estrogénios e que dependendo do tecido alvo podem ter um efeito agonista ou antagonista^(2,11,14). Idealmente os SERMs provocariam os efeitos positivos dos estrogénios nos ossos, cérebro e no sistema cardiovascular mas funcionariam como antagonistas na mama e no útero⁽¹¹⁾.

Como exemplo desta classe de fármacos podemos referir o tamoxifeno (Tamoxan®) e o raloxifeno (Evista®). O Tamoxifeno actua como antagonista na mama e como agonista no osso, sistema cardiovascular e endométrio. No entanto, a acção agonista no endométrio aumenta o risco de hiperplasia e cancro neste tecido⁽¹⁴⁾. Foi realizado um estudo prospectivo com o objectivo de perceber quais os efeitos do tamoxifeno num útero miomatoso ao longo de 6 meses e constatou-se que apesar da diminuição do fluxo menstrual e da diminuição das dores pélvicas, este fármaco não afecta o tamanho uterino. Os investigadores concluíram que o tamoxifeno apresenta benefício no tratamento de miomas sintomáticos no entanto, possui efeitos secundários como formação de quistos nos ovários, afrontamentos, tonturas e espessamento do endométrio que são inaceitáveis⁽¹⁴⁾.

Por sua vez, o raloxifeno apresenta actividade anti-estrogénica subtil⁽¹⁴⁾ e, contrariamente ao tamoxifeno, não tem actividade agonista no endométrio^(2,14). Este

fármaco demonstrou reduzir em 12 meses o tamanho do mioma em mulheres pós-menopausa e demonstrou ser uma arma terapêutica promissora no tratamento de miomas assintomáticos em mulheres pré-menopausa sendo, no entanto, necessárias doses mais elevadas no que no caso das mulheres pós-menopausa⁽¹⁴⁾. Quando associado a agonistas de GnRH e na dose de 60 mg/dia, o raloxifeno mostrou provocar uma diminuição significativa no volume do útero e miomas, com melhoria de todos os sintomas relacionados com estes, sem que exista alteração na densidade mineral óssea, parecendo ser assim também ser um tratamento promissor nas mulheres na pré-menopausa. No entanto como sintoma mais frequente da toma deste fármaco estão descritos os afrontamentos^(2,14).

3.1.1.3.2. Moduladores selectivos dos receptores de progesterona

A progesterona desempenha um papel fundamental na fisiologia reprodutiva humana. Esta hormona tem impacto ao nível da diferenciação do endométrio, ovulação, implantação e desenvolvimento embrionário e da glândula mamária. Os efeitos da progesterona no tecido alvo são mediados pelos seus receptores que pertencem à família dos receptores nucleares⁽²⁵⁾.

Com actividade agonista e antagonista dependente do tecido alvo, os moduladores selectivos dos receptores de progesterona (SPRMs) são moléculas sintéticas que apresentam selectividade tecidual e uma alta especificidade para os receptores da progesterona, sendo mesmo capazes de se ligar aos receptores intracelulares desta hormona^(2,11,14). Alguns efeitos biológicos resultantes da sua interação com os diferentes tecidos são: bloqueio da ovulação, indução de alterações endometriais, supressão de hemorragias uterinas e redução de volume dos miomas⁽¹⁰⁾.

As células de mioma apresentam uma concentração de receptores de progesterona muito maior relativamente ao endométrio normal e se por um lado os complexos progesterona-receptores reduzem a apoptose e aumentam a proliferação celular nos miomas, por outro a utilização de SPRMs resulta numa indução de apoptose e inibição da proliferação celular apenas nas células dos miomas⁽¹⁰⁾.

Vários ensaios clínicos demonstram o potencial dos SPRMs no tratamento dos miomas. Estes fármacos são associados a redução da dor, da hemorragia, tamanho dos miomas e acima de tudo associados a uma melhoria da qualidade de vida das doentes. Contrariamente aos análogos GnRH não se verificam as desvantagens associadas à deficiência em estrogénios nem a diminuição da densidade mineral óssea.

O primeiro SPRM a ser descoberto, em 1980, foi a mifepristona (Mifegyne®). Mais recentemente outros SPRM's têm vindo a ser desenvolvidos e estudados.

O acetato de ulipristal (Esmya®) que foi comercializado numa fase inicial para a contraceção de emergência, na dose de 30mg, é, desde 2012, o mais recente fármaco usado para o tratamento pré-cirúrgico de miomas sintomáticos, na dose de 5mg⁽¹⁰⁾. A aprovação desta indicação terapêutica surgiu após se demonstrar que o UPA além de reduzir o volume dos miomas controlou rapidamente a hemorragia excessiva, normalizou a hemorragia menstrual em 90-98% e induziu amenorreia em 75% das doentes envolvidas em dois estudos prospectivos randomizados. Foi verificado que o UPA tem um perfil de segurança superior, com menor incidência de afrontamentos e menor evidência de marcadores de turnover ósseo. O UPA repôs os scores de qualidade de vida para níveis de mulheres saudáveis^(30,31).

Vários têm sido os mecanismos de acção propostos para alguns SPRMs. A Figura seguinte faz um resumo desses mecanismos [Figura 5].

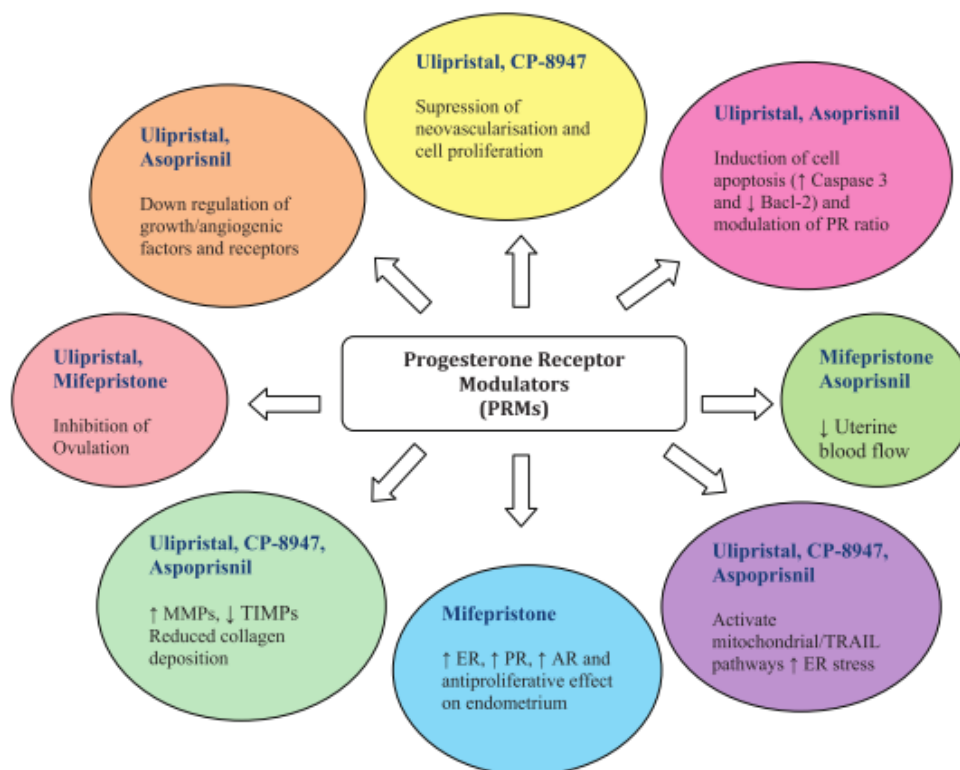


Figura 5: Mecanismo de acção dos moduladores dos receptores da progesterona⁽²⁵⁾

3.1.1.4. Terapêutica androgénica

Dentro desta classe foram estudados dois fármacos para o tratamento de miomas⁽²⁾: o danazol (Danatrol®) e a gestrinona (Dimetriose®). Estes podem ser administrados quer por via oral quer por via vaginal^(2,14).

O danazol, fármaco derivado da 19-nortestosterona, tem um mecanismo de acção complexo, actuando a nível do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Este fármaco inibe a secreção hipofisária de gonadotropinas, a produção de esteroides ováricos e suprime o crescimento endometrial. Estes efeitos supressores são, no entanto, reversíveis^(2,14).

Além disto, o danazol compete com os esteroides androgénicos naturais, progesterona e glicocorticoides, na ligação intracelular com receptores esteroides⁽¹⁰⁾.

Apesar de apresentar moderadas propriedades progestativas, antiprogestativas e antiestrogénicas, o danazol possui um efeito predominantemente androgénico^(2,14) devido ao aumento da testosterona livre no soro e à diminuição da produção de SHBG. É o ambiente androgénico, associado aos baixos níveis de estrogénios, que promove a atrofia endometrial e diminuição do tamanho dos miomas⁽¹⁰⁾.

Um estudo com o danazol, 400mg/dia durante 4 meses, comprovou a sua efectividade na redução de volume dos miomas e na melhoria dos sintomas associados a estes. Em média a redução de volume dos miomas neste regime terapêutico foi de 24% no entanto, 6 meses após o fim do tratamento verificou-se o aumento do volume dos miomas mantendo-se porém as dimensões abaixo das iniciais⁽¹⁴⁾. A sua eficácia deve-se ao seu efeito hormonal e vascular, efeito este que persiste após término do tratamento^(2,14). No entanto, o seu uso é limitado (6 meses⁽³²⁾) devido aos efeitos secundários associados aos androgénios^(2,32).

A gestrinona é um derivado da etinil-nortestosterona com propriedades antiestrogénicas e antiprogestogénicas^(2,14). Estudos com este fármaco, administrado por via oral e vaginal nas doses de 2,5 a 5 mg duas a três vezes por semana durante 4 a 24 meses, demonstraram que, tal como o danazol, é efectivo na indução da amenorreia e na diminuição do volume dos miomas^(2,14). Verificou-se que após 6 meses de tratamento existia uma redução de volume de 40% e que este efeito persistiu pelo menos 18 meses após término do tratamento⁽¹⁴⁾. Com esta terapêutica melhoraram também os sintomas associados como dispareunia e dor crónica mas a principal vantagem é o efeito duradouro sobre os miomas que perdura mesmo após a interrupção da medicação⁽¹⁴⁾.

Apesar da efectividade apresentada pelo danazol e pela gestrinona os efeitos androgénicos secundário à sua utilização são a sua principal desvantagem, sendo limitativos do seu uso. Os efeitos secundários mais comumente associados ao danazol incluem aumento de peso, edema, diminuição do tamanho da mama, acne, pele oleosa, hirsutismo, cefaleias, afrontamentos, alteração da libido e câibras musculares⁽¹⁴⁾. Mais raramente podem surgir situações mais graves como lesões hepatocelulares, grandes retenções de líquidos e aborto espontâneo se a concepção tiver ocorrido no espaço de 3 meses após descontinuação do tratamento⁽¹⁴⁾. Também a gestrinona está associada ao aumento de peso, a seborreia, acne, mialgias, artralgias^(2,14) e menos frequentemente a hirsutismo, rouquidão e alterações da libido⁽¹⁴⁾.

3.1.1.5. Anti-fibróticos

Quando as hemorragias uterinas anormais são um problema e a terapêutica hormonal é declinada ou inapropriada, os fármacos não hormonais podem oferecer alguns benefícios devido aos seus efeitos sobre a fisiologia do endométrio⁽¹⁰⁾.

Uma das características dos miomas é a produção excessiva de matriz extracelular por parte das células do tumor. Desta forma, os compostos anti-fibróticos vão desempenhar um papel importante no combate ao crescimento miomatoso porque além de inibirem a proliferação celular também inibem a produção de colagénio. Como exemplo desta classe temos a pirfenidona (Esbriet®), a halofuginona e o interferão⁽¹¹⁾.

A pirfenidona, fármaco que pode inibir a acção de vários factores de crescimento incluindo o TGF- β , causa uma marcada supressão na proliferação celular de uma forma dose dependente, assim como uma redução da produção do colagénio tipo I nas células

de mioma. Exceptuando as altas doses testadas, os estudos realizados com este fármaco demonstram a inexistência de efeito celular tóxico⁽¹¹⁾.

Tal como a pirefenidona também a halofuginona actua de uma forma dose dependente e pode inibir a acção de vários factores de crescimento incluindo o TGF- β . Além disso, inibe a produção de colagénio tipo I, a proliferação celular dos miomas e não só actua como agente anti-fibrótico mas também como agente anti-angiogénico⁽¹¹⁾.

Os interferões são a terceira classe de agentes anti-fibróticos e antagonizam a acção de vários factores de crescimento incluindo bFGF, TGF- β e o factor α de necrose tumoral. Estudos mostram que o INF- α tem efeitos profundamente anti-proliferativos nas células de mioma e que o INF- γ é o agente anti-fibrótico mais potente de todos os INFs⁽¹¹⁾.

3.1.1.6. Sistema intrauterino com levonorgestrel (LNG-IUS)

Como tratamento local para a menorragia e miomas sintomáticos têm sido estudados dispositivos intrauterinos contendo progestinas⁽¹⁴⁾. Os dispositivos mais estudados são os de levonorgestrel cujo mecanismo de acção passa pela indução de atrofia e inactividade no endométrio⁽¹⁴⁾.

O LNG-IUS (Mirena®) surgiu no mercado em 1990 e tem demonstrado desde então uma alta eficiência tanto na contracepção como no tratamento de longa duração das menorragias no contexto dos miomas, sendo por isso uma alternativa válida à cirurgia.

Este sistema consiste num aparelho intrauterino em forma de “T” que contem um reservatório de levonorgestrel, libertando-o na proporção de 20 μ g/dia. Esta libertação é feita directamente no órgão alvo o que diminui os efeitos secundários da terapêutica⁽²⁵⁾.

O efeito farmacológico é conseguido pela prevenção da proliferação do endométrio e, consequentemente, diminui tanto a duração como o fluxo da menstruação⁽²⁵⁾.

Estudos demonstram que após 3 meses de tratamento existe uma redução de 94% no fluxo menstrual. Este é um sistema com efectividade e irreversibilidade comprovadas no tratamento da menorragia e que apresenta poucos efeitos secundários. Os efeitos secundários documentados incluem hemorragia irregular, cefaleias, náuseas, mastalgia, acne, quistos funcionais do ovário, depressão, aumento de peso e algias pélvicas^(2,14).

Existem relatos de expulsões espontâneas do LNG-IUS por parte de mulheres com grandes miomas intramurais no entanto, após esta expulsão estas quiseram reinserir os sistemas devido à marcada redução da hemorragia que haviam tido⁽²⁵⁾.

O LNG-IUS está indicado quando o tamanho do útero é inferior a 12 semanas de gestação⁽²⁾ e contra-indicado quer no caso de miomas submucosos quer no caso de úteros miomatosos que tenham a cavidade uterina aumentada ou distorcida⁽¹⁴⁾. A sua utilização diminui o volume uterino, tamanho dos miomas e fluxo menstrual, com cerca de 40% das mulheres a ficarem em amenorreia⁽¹⁰⁾.

Um ano após a aplicação do LNG-IUS observa-se um aumento significativo nos níveis de hemoglobina no entanto, não se verificam alterações significativas nos volumes do mioma e do útero⁽²⁵⁾.

Algumas investigações demonstram que este é um tratamento eficaz para a menorragia em doentes que pretendam um método conservador e que este método pode impedir o crescimento dos miomas. No entanto, considerando estudos anteriores, nomeadamente no que diz respeito aos efeitos da progesterona sob o crescimento dos miomas, existem autores que referem que este sistema, tendo em conta a concentração de factores de crescimento presente, pode ter efeitos variados no crescimento dos miomas^(2,14). A ausência de alterações no que diz respeito ao tamanho do tumor é

intrigante pois, teoricamente seria expectável que a libertação de progesterona do sistema estimulasse o crescimento do mioma.

Seria também interessante estabelecer que factores levam à expulsão do sistema e se esta expulsão é dependente do tamanho, número ou localização dos miomas. Tendo em conta a informação que se tem até ao momento, seria razoável assumir que os miomas submucosos ou os grandes miomas intramurais, que provocam a distorção da cavidade uterina, estariam associados a um maior risco no entanto, não existem dados que comprovem tais afirmações sendo portanto necessários mais estudos neste campo⁽²⁵⁾.

3.2. Terapêutica não farmacológica

O tratamento cirúrgico foi durante muito tempo o tratamento de eleição para os miomas uterinos. Actualmente, o tratamento standart para os grandes miomas sintomáticos continua a ser a cirurgia uma vez que existe a possibilidade de os miomas voltarem a crescer após o tratamento farmacológico⁽²⁾. Apesar deste continuar a ser o tratamento mais eficaz e definitivo, outras abordagens terapêuticas têm vindo a ganhar crescente importância e, devem por isso, ser consideradas. Além disto, em doentes com anemia ferropénica é de considerar a utilização de agonistas GnRH/acetato de ulipristal como preparação pré-operatória.

As opções de tratamento disponíveis para miomas sintomáticos incluem actualmente a histerectomia, as miomectomias convencional, laparoscópica e vaginal, as intervenções radiológicas de embolização arterial (UAE) e a cirurgia por ultrassons guiada por ressonância magnética⁽²⁵⁾.

Como indicações gerais para tratamento cirúrgico pode-se referir a existência de miomas sintomáticos, infertilidade ou perda embrio-fetal recorrente e o fracasso de opções terapêuticas não cirúrgicas⁽¹⁰⁾.

3.2.1. Histerectomia

A histerectomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentemente realizados na prática clínica sendo que em 33.5% dos casos se deve a miomas uterinos^(33,34).

Quando a mulher não deseja preservar a fertilidade a histerectomia é o tratamento cirúrgico definitivo para os miomas uterinos sintomáticos, eliminando os sintomas e o risco de recorrência. Apesar de ser o tratamento com maior eficácia é também o procedimento ao qual se associa um maior período de recuperação, requerendo 3 a 4 dias de hospitalização e 6 ou mais semanas de recuperação⁽³⁵⁾, maiores custos e uma taxa de complicações significativas⁽³⁶⁾.

Como indicação primária para a histerectomia abdominal tem-se a presença de outra patologia pélvica. Por outro lado, a histerectomia vaginal está indicada no caso de miomas sintomáticos em úteros móveis, que descem facilmente, e não são muito volumosos⁽²⁾. São ainda indicação para histerectomia mulheres pós-menopausa que apresentem miomas assintomáticos com crescimento recente e/ou alterações imagiológicas suspeitas⁽¹⁰⁾.

Tendo em conta os dados relativos a resultados operatórios, a histerectomia vaginal deve ser, sempre que possível, preferida em relação à histerectomia abdominal e quando por via vaginal não é possível a realização da histerectomia, a via laparoscópica deve ser considerada como alternativa à via abdominal⁽¹⁰⁾. A via de abordagem deve no

entanto ser individualizada de acordo com o caso clínico, a experiência do cirurgião e o equipamento disponível⁽¹⁰⁾.

A histerectomia é inaceitável para mulheres que desejam manter o potencial de fertilidade⁽²⁵⁾.

3.2.2. Miomectomia

Quando uma mulher deseja preservar a fertilidade ou deseja conservar o útero, a miomectomia é o tratamento de eleição^(2,26,37). Esta pode ser realizada pela via vaginal, por laparoscopia ou histeroscopia, ou por laparotomia⁽²⁶⁾.

Nas indicações para miomectomia estão incluídos os miomas sintomáticos, tamanhos superiores a 12-14 semanas de gestação, crescimento rápido, distorção da cavidade uterina e necessidade de remoção de vários miomas. No caso de existirem complicações intraoperatórias, a miomectomia pode ser convertida numa histerectomia e a doente deve ser informada disso^(2,26). A miomectomia remove os miomas visíveis e acessíveis sendo o útero posteriormente reconstruído⁽²⁴⁾. Após a miomectomia, as doentes têm de permanecer alguns dias no hospital e o tempo de recuperação é de cerca de 2 a 4 semanas⁽³⁵⁾.

A miomectomia com abordagem laparoscópica tem como vantagem a recuperação mais rápida. A remoção do mioma da cavidade peritoneal é realizada através da morcelação electromecânica do mioma. A morbilidade pós-operatória é menor e a taxa de gravidez e recorrência são idênticas à da miomectomia por laparotomia.

A via vaginal é menos comum e normalmente reservada predominantemente para miomas submucosos^(2,26). Estes podem ser abordados por via vaginal e a sua remoção feita por histeroscopia. Por outro lado, miomas muito volumosos, com dimensões

superiores a 4-5 cm, e aqueles que não têm mais de 50% de protusão para a cavidade uterina, não são bons candidatos para remoção histeroscópica. Existe risco de recorrência após miomectomia, sendo maior a probabilidade em mulheres com miomas múltiplos e em nulíparas⁽²⁾. As limitações desta técnica são o tamanho e o número de miomas⁽²⁵⁾.

Após a realização de uma miomectomia a gestação deve ser evitada no mínimo por 4 a 6 meses⁽³³⁾.

3.2.3. Embolização das artérias uterinas

A embolização das artérias uterinas é uma alternativa radiológica à cirurgia que envolve um bloqueio parcial da artéria uterina com consequente diminuição do fluxo sanguíneo do útero miomatoso⁽²⁴⁾. É realizada através de cateterização da artéria femoral direita com o objectivo de embolizar selectiva e bilateralmente os ramos ascendentes da artéria uterina⁽¹⁰⁾ [Figura 6]. Esta alternativa terapêutica à cirurgia do mioma apresenta resultados a curto prazo encorajadores. Esta técnica, particularmente útil no tratamento de miomas intramurais, deve ser considerada em mulheres que apresentem miomas sintomáticos e a quem seria recomendada cirurgia mas que por alguma situação médica não são candidatas a cirurgia ou então as próprias não a aceitam. Esta técnica leva à redução do volume do mioma, devido a isquémia, o que provoca uma melhoria nos sintomas e na qualidade de vida das doentes. A melhoria dos sintomas pode ocorrer sem que existam alterações marcadas no tamanho do mioma. O procedimento demora cerca de uma hora⁽²⁾.

Até 15% das mulheres submetidas a este tratamento podem apresentar a «síndrome pós-embolização» que é caracterizada por episódios de febre, leucocitose por necrose do mioma, náuseas, vômitos e anorexia⁽²⁾.

Este método apresenta como contraindicação absoluta a gravidez, infecções pélvicas e suspeita de cancro uterino ou ovárico. Como contraindicações relativas tem as coagulopatias, radioterapia pélvica prévia, desejo de preservar fertilidade, pelo facto da função ovárica poder ficar comprometida, e imunossupressão. A ressonância magnética é a técnica de eleição para avaliar os miomas antes e após embolização, para comparação do tamanho pré e pós-tratamento, podendo identificar a existência de outras patologias que podem influenciar ou contraindicar esta modalidade terapêutica⁽²⁾.

A embolização das artérias uterinas é um tratamento seguro e eficaz, a curto e a longo prazo, com baixa morbilidade, sendo uma opção de tratamento em mulheres seleccionadas e que não pretendem engravidar⁽¹⁰⁾.

Apesar de poderem ter uma eficácia limitada nos grandes miomas, as intervenções radiológicas de embolização arterial têm sido usadas. Esta técnica continua no entanto sob avaliação por suspeita de risco de possíveis complicações como insuficiência prematura dos ovários e, mais raramente, sepsis pélvica⁽²⁵⁾. A gravidez pós-embolização da artéria uterina pode associar-se a um aumento da incidência de complicações (parto pré-termo, hemorragia pós-parto)⁽¹⁰⁾.

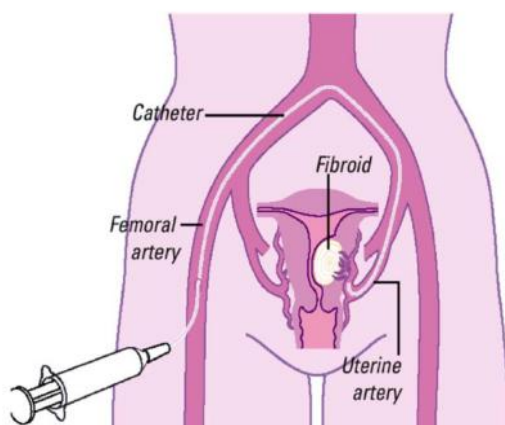


Figura 6: Cateterização da artéria femoral⁽²¹⁾

3.2.4. Cirurgia por ultrassons

Aprovada pela FDA (US Food and Drug Agency) em 2004, a cirurgia por ultrassons guiada por ressonância magnética (MRgFUS) foi um grande passo no tratamento dos miomas sintomáticos. O MRgFUS é um método seguro e efectivo proporcionando uma melhoria dos sintomas na ordem dos 70 a 80% e que pode ser realizado sem recurso a anestesia geral⁽³⁵⁾.

Esta técnica não invasiva utiliza o método da sonicação, um foco de alta densidade de ultrassons, que convergem para o mioma e destroem o tecido tumoral por aumento da temperatura para 60-85°C^(13,35). Todo o processo é guiado por ressonância magnética, fornecendo imagens de alta resolução em 3D sobre o local do tumor, dos restantes órgãos e o feedback da temperatura em tempo real, o que indica o grau de aquecimento do tecido e a coagulação do mesmo⁽³⁵⁾.

Como vantagens apresenta a baixa morbilidade, recuperação rápida das doentes que não necessitam de ficar internadas e em 1 a 2 dias podem voltar às suas actividades normais, e não afectar a vascularização ovárica e endometrial⁽³⁵⁾. As desvantagens deste método são os custos inerentes ao uso da ressonância magnética, o que torna esta técnica relativamente mais dispendiosa do que as restantes, e o facto da durabilidade do método 2 anos após a intervenção ainda não estar estabelecida⁽¹³⁾.

Os efeitos adversos resultantes do uso dos ultrassons são queimaduras na pele e danificação de nervos sendo que no espaço de 1 ano estes danos desaparecem. Apesar de ser muito raro, pode acontecer perfuração do intestino⁽³⁵⁾.

Após o tratamento, o tempo médio de concepção é de 8 meses⁽³⁵⁾.

Capítulo IV

4.1. Miomas e fertilidade

Nos países ditos industrializados a idade com que a mulher tem a sua primeira gravidez tem vindo a aumentar para idades compreendidas entre os 30 e os 40 anos. Nestas idades é provável a existência de miomas e, portanto, a sua existência durante a gravidez será uma realidade. Por outro lado, o papel destes tumores como causa de infertilidade é ainda tema de debate^(2,5,9).

Segundo a sociedade americana de medicina reprodutiva, os miomas estão associados a 5-10% dos casos de infertilidade mas, quando são excluídas todas as outras causas de infertilidade os miomas apenas estão relacionados com 2 a 3% dos casos^(5,9,18). Apesar de se pensar que aproximadamente 27% da população feminina que é infértil apresenta miomas^(5,9), não existem dados que nos digam se esta proporção é maior do que a de mulheres férteis que também apresentam estes tumores⁽⁵⁾.

Não obstante a baixa taxa de infertilidade associada aos miomas, uma mulher que tenha miomas pode apresentar alterações endometriais, alterações do fluxo sanguíneo subendometrial, deformidade e aumento da cavidade uterina e contractilidade uterina disfuncional e alterada. Tais alterações podem interferir com a implantação do embrião, com a receptividade do endométrio, com o transporte do esperma e com o transporte dos gametas e implatação embrionária, respectivamente, o que pode explicar diminuições na taxa de fertilidade^(2,9).

A presença de miomas submucosos ou a distorção da cavidade endometrial induzida por miomas intramurais volumosos pode interferir com o transporte de esperma e com a implantação embrionária o que diminui a fertilidade, sendo que a sua remoção aumenta a para níveis base e reduz o risco de aborto espontâneo. Os intramurais podem ainda

obstruir os segmentos intramurais das trompas^(1,2,9). Quando os miomas se apresentam numa posição puramente intramural ou numa posição subserosa, excepto em situações de dimensões muito aumentadas, não interferem com a gravidez nem provocam abortos espontâneos^(5,10).

Um estudo histológico demonstrou que o endométrio que recobre um mioma submucoso fica atrofico, possivelmente devido a compressão, enquanto que o endométrio que lhe seja adjacente é hiperplásico, possivelmente devido ao aumento da vascularização. Um outro estudo mostrou que miomas imediatamente adjacentes ou que colidem com o miométrio têm um impacto negativo na fertilização in-vitro^(9,18). A dilatação venosa quer no endométrio adjacente quer no miométrio que recobre o mioma submucoso pode ser um factor que prejudica a receptividade endometrial^(9,18). Por outro lado, a localização subserosa não parece afectar a fertilidade e, por isso, a sua remoção não leva a qualquer aumento da fertilidade^(1,2,18).

Existe uma falha na literatura no que diz respeito à associação entre miomas e a fertilidade uma vez que o número de estudos prospectivos, randomizados e controlados é limitado. A maioria dos estudos existentes são observacionais e omitem informações importantes como os métodos de diagnóstico, tamanho dos miomas e idade das doentes, não podendo assim ser usados para obtenção de conclusões válidas por apresentarem falta de poder estatístico⁽¹⁾.

Não existem ainda dados conclusivos sobre o impacto sobre a fertilidade das terapêuticas médicas como o acetato de ulipristal. Não são ainda conhecidos os efeitos que as alterações endometriais consequentes da sua utilização têm na implantação e sucesso da gravidez. Assim, até novos estudos não estão recomendados num contexto de desejo de gravidez⁽¹⁰⁾.

4.2. Miomas e gravidez

Os miomas apresentam baixas taxas de prevalência e incidência durante a gravidez^(1,18). Estima-se que a prevalência varia entre 1.5 e 12.6%⁽¹⁸⁾ enquanto que a incidência pode variar entre 0.1 e 12.5%⁽⁹⁾. O aumento da paridade relaciona-se com uma menor incidência mas, o aumento progressivo da idade média das grávidas tenderá a tornar a sua presença mais frequente.

A gravidez tem um efeito variável e imprevisível no crescimento do mioma, provavelmente dependente das diferenças genéticas entre mulheres, factores de crescimento circulantes e localização dos receptores dos miomas. Não existe relação entre o tamanho inicial dos miomas e o seu crescimento durante o período gestacional. No entanto, 4 semanas após o parto observa-se geralmente uma redução do tamanho dos miomas⁽¹⁾.

Durante a gravidez, cerca de 80% dos miomas não alteram o seu tamanho, havendo mesmo uma tendência para os maiores reduzirem as suas dimensões no último trimestre^(3,5). No entanto, quando se observa um crescimento, provocado pelos altos níveis hormonais, este ocorre nas primeiras semanas de gestação, antes da décima semana, e depois permanece estável ou diminuiu^(1,3,7,20).

Alguns estudos sobre o efeito da gravidez nos miomas mostraram que miomas com tamanho inferior a 5cm tendem a desaparecer ao longo da gravidez enquanto que os de dimensões, superiores a 5 cm, tendem a diminuir ou a permanecer estáveis. Concluiu-se também que os miomas múltiplos são menos propensos a desaparecer do que miomas solitários⁽⁹⁾.

Existem sinais clínicos e evidências sonográficas da ocorrência de degeneração dos miomas durante a gravidez em aproximadamente 5% das doentes. Tal facto é explicado

pela obstrução dos vasos sanguíneos que nutrem o tumor provocada por mudança de orientação deste ao longo do crescimento uterino^(1,18).

4.2.1. Influência dos miomas na gravidez

É muito raro que a presença de miomas durante a gravidez cause algum evento desfavorável nesta. A literatura apresenta vários problemas nesta temática sendo que o mais significativo é, provavelmente, a presença de vieses^(1,5). No entanto, a existência de miomas tem sido relacionada, nem sempre de um modo consistente, com uma maior frequência de aborto, dores durante a gravidez, restrição de crescimento fetal, parto pré-termo, descolamento da placenta, cesarianas, maior risco de metrorragia no primeiro trimestre, rotura prematura de membranas e hemorragia pós-parto. Apresentação pélvica, trabalho de parto prolongado e aumento da taxa de cesarianas estão também associados à presença de miomas^(2,9,19).

Estima-se que os partos prematuros ocorram em 15 a 20% das mulheres com miomas, a restrição do crescimento ocorra em 10% e mal formações ocorram em 20% dos casos⁽⁹⁾.

Apesar de alguns dados sugerirem que a sua localização junto da implantação placentária ou no seguimento inferior do útero tem relevância do ponto de vista dos resultados, não está determinado com clareza quais as características dos miomas (número, tamanho, localização) que tomam os riscos particularmente significativos e, de facto, é relativamente pouco frequente que a sua presença se associe a um desfecho desfavorável⁽¹⁰⁾. Não obstante, quando uma grávida apresenta miomas e a placenta está perto ou sobre o tumor são necessários exames complementares de vigilância fetal⁽⁹⁾.

Lesões fetais provocadas por compressão mecânica resultante dos miomas são descritas como muito infrequentes. Entre os anos de 1980 e 2005 apenas são descritos um caso de anormalidades crânio-fetais com restrição do crescimento fetal, um caso de deformidade postural, um caso de redução de membros e um caso de deformação crânio-fetal com torcicolo⁽¹⁾.

Segundo guidelines orientadoras preocupações sobre possíveis complicações durante a gravidez relacionadas com miomas não deve ser uma indicação para miomectomia à excepção de mulheres que tenham vivenciado complicações numa gravidez anterior⁽⁹⁾.

No que diz respeito à taxa de abortos espontâneos, existem vários registos que associam o seu aumento, durante o primeiro e o segundo trimestre de gravidez, com a presença de miomas associando também a estes tumores as recorrentes perdas de gravidez^(5,9). Numa revisão de 1941 miomectomias constatou-se que a taxa de abortos numa segunda gravidez passou de 41% para 19% nas mulheres pós-miomectomia^(5,9). No entanto, a literatura revela taxas muito variáveis no que diz respeito aos abortos associados a miomas e ao impacto das miomectomias⁽⁵⁾.

Necrobiose associada a dor aguda é provavelmente a complicação clássica associada especificamente à presença de mioma na gravidez. A sua incidência em termos de sintomas e evidências ecográficas é de 5% e não se sabe o porquê de umas mulheres terem e outras não⁽⁵⁾.

4.2.2. Rutura da cicatriz da miomectomia durante a gravidez

Se a miomectomia melhorar a taxa de fertilidade num determinado caso deve-se optar por a realizar mesmo que exista predisposição para a rutura da cicatriz durante a

gravidez ou o trabalho de parto pois, a rutura uterina como consequência de miomectomia demonstrou ser extremamente rara^(1,5).

Em 98872 partos ocorrentes em mais de 30 anos, apenas existem relatos de 76 casos de rutura uterina, durante o terceiro trimestre de gravidez, sendo que apenas uma dessas mulheres havia feito uma miomectomia prévia e 16 delas não teriam feito qualquer incisão uterina anteriormente^(1,5). Uma outra revisão de 137582 gravidezes constatou que existiram 133 casos de rutura uterina após a vigésima oitava semana de gravidez e destes casos apenas 3 mulheres tinham feito miomectomia. No entanto, a verdadeira incidência da rutura uterina como consequência de miomectomia é desconhecida uma vez que nestes estudos não é referido o número total de mulheres que tinham feito esta cirurgia. Pode-se contudo afirmar que actualmente a rutura da cicatriz da miomectomia durante a gravidez é um evento raro⁽⁵⁾.

4.3. Malignidade

A transformação maligna dos miomas é extremamente rara^(5,9,39) sendo de consenso geral que os leiossarcomas, tumores malignos, não estão relacionados com os miomas^(5,9). No entanto, um estudo de microarray identificou uma deleção no cromossoma 1 dos miomas que apresenta perfis transcricionais que se assemelham aos dos leiomiossarcomas, o que sugere que alguns tumores malignos possam surgir dos miomas⁽⁹⁾.

Três estudos apresentaram taxas de 0.13, 0.29 e 0.23% para a transformação maligna dos miomas mas, uma vez que apenas uma pequena percentagem de mulheres é sintomática para os miomas e requer cirurgia e existem ainda muitas mulheres não diagnosticadas pensa-se que na realidade os valores para esta taxa são ainda muito

inferiores⁽⁵⁾. Deverá ser considerada esta hipótese de transformação na mulher pós-menopausa com massa pélvica, metrorragia e algias pélvicas, sendo muito importante a realização de RM⁽²⁾. Um estudo retrospectivo de 1332 mulheres revelou uma incidência inferior a 2% para mulheres pós-menopausa enquanto que para as mulheres pré-menopausa a incidência foi de 0.23%⁽⁹⁾.

A maioria dos miomas cresce lentamente e alguns mantêm as suas dimensões. O rápido crescimento dos miomas, definido como o ganho de 6 semanas gestacionais ou mais num intervalo igual ou inferior a um ano, foi considerado um factor de risco para a transformação maligna⁽³³⁾.

Para o diagnóstico diferencial de leiomiossarcoma os investigadores concluem que o uso combinado de RM e detecção da concentração da isoenzima lactato desidrogenase no soro é útil uma vez que tanto a lactato desidrogenase como a isoenzima lactato desidrogenase tipo 3 se apresentaram elevadas em todos os doentes ⁽¹⁰⁾ com leiomiosarcoma que foram conduzidos numa investigação. A actividade da telomerase em amostras de biopsia é outro meio útil para distinção entre o sarcoma e miomas pois esta actividade é fundamental para a imortalização das células malignas⁽⁹⁾.

Capítulo V

5.1. Perspectivas Futuras e Conclusão

Tem sido notório o avanço feito ao longo dos anos no combate aos miomas. No entanto, existe ainda a necessidade de uma terapêutica que apresente uma eficácia igual ou superior à cirurgia, que tenha efeitos secundários mínimos e que seja relativamente barata.

Uma vez que o tratamento farmacológico actualmente disponível ainda não permite a cura, o próximo objectivo nesta área será, muito provavelmente, o desenvolvimento de um fármaco, preferencialmente de administração oral, que permita o tratamento definitivo dos miomas de uma forma rápida evitando-se assim, em casos mais graves, o recurso à cirurgia.

Tendo em conta a informação disponível até ao momento é possível concluir que o maior inconveniente desta patologia são os sintomas associados, pois são estes, em alguns casos, os responsáveis por uma significativa morbilidade. Nas mulheres assintomáticas a presença de miomas passa praticamente despercebida, não sendo responsável por alterações significativas na vida das doentes.

As taxas de infertilidade, de efeitos adversos na gravidez e de transformação maligna são baixas demonstrando que estes são eventos raros. Assim, as doentes podem fazer a sua vida normal, sem preocupações adicionais, devendo no entanto, como as restantes mulheres, fazer um seguimento médico de rotina.

Mais avanços serão feitos para que o despiste da doença seja cada vez mais precoce e que os tratamentos sejam mais eficazes tudo com o intuito de melhorar a qualidade de vida das doentes.

5.2. Referências Bibliográficas

1. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*. 2007; 87(8)
2. Costa A. Massa pélvica; Manual de ginecologia. 2009; Vol I; Cap 9
3. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best practice research Clinical obstetrics gynaecology*. 2008. 22(4): 571-588
4. Othman E-ER, Al-Hendy A. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas. *Best practice research Clinical obstetrics gynaecology*. 2008; 1 22(4): 589-601
5. Gupta S, Jose J, Manyonda I. Clinical presentation of fibroids. *Baillieres Clinical Obstetrics And Gynaecology*. 2008. 22(4): 615-626
6. Thurkow AL, Admiraal CF, Emanuel MH, Kesteren PJM, Veersema S. Submucous myomas: diagnosis and therapy. *Gynecological Surgery*. 2007
7. Kho K. Parasitic Myomas. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(3):611–5.
8. Brahma PK, Martel KM, Christman GM. Future directions in myoma research. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2006; 33:199-224
9. Bukulmez O, Doody KJ. Clinical features of myomas. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2006; 33:69-84
10. Ginecologia SP de. Consenso sobre Miomas Uterinos_2013
11. Nowak R a. Drug therapies for uterine fibroids: a new approach to an old problem. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. Genitourinary diseases*. 2004; 1(2)
12. Luisi S, Ciani V, Gabbanini M, Sollazzi S, Torricelli M, Calonaci F, et al. Oral Contraceptives after Myomectomy: A Short Term Trial. *International journal of endocrinology*. Hindawi Publishing Corporation; 2009
13. Jones S, O'Donovan P, Toub D. Radiofrequency ablation for treatment of symptomatic uterine fibroids. *Obstetrics and gynecology international*. 2012.
14. Rackow BW, Arici A. Options for medical treatment of myomas. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2006; 33:97-113

15. Divakar H. Asymptomatic uterine fibroids. Best practice research Clinical obstetrics gynaecology. 2008; 22(4):643-654
16. Faria J, Godinho C, Rodrigues M. Artigo de Revisão / Review Article Uterine fibroids – a review. Acta obstetrica portuguesa. 2008;2(3):131–42.
17. Fleischer R, Weston GC, Vollenhoven BJ, Rogers P a W. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. Best practice research Clinical obstetrics gynaecology. 2008; 22(4):603-614
18. Medicine AS for R. Myomas and reproductive function. Fertility and Sterility. American Society for Reproductive Medicine; 2006; 90(3)
19. Stewart EA. Uterine fibroids. The Lancet. 2001;357(figure 2):293–8.
20. Vines AI, Ta M, Esserman D a. The association between self-reported major life events and the presence of uterine fibroids. Women's health issues : official publication of the Jacobs Institute of Women's Health. Jacobs Institute of Women's Health; 2010; 20:294-298
21. Banu NS, Manyonda IT. Myometrial tumours. Current Obstetrics & Gynaecology. 2004; 14:327-336
22. Evans P, Brunsell S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. American Family Physician. 2007;75(10):1503–8.
23. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. American Journal of Epidemiology. 2002;153(2):187–8.
24. Stewart EA. Surgical Alternatives to Hysterectomy in the Management of Leiomyomas. International jornal of gynecology & obstetrics. 2001;73(16):285–94.
25. Talaulikar VS, Manyonda I. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2012; 165:135-140
26. Aubuchon M, Pinto AB, Williams DB. HONORABLE MENTION TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS. 2002;9(6):231–7.
27. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. BMC women's health. 2012; 12:16

28. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun J, Kahn V, et al. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. 2012;165:156–64.
29. Cheng M, Chao H, Wang P. Medical treatment for uterine myomas. Taiwan journal of obstetrics & gynecology. 2008;47(1):47–52.
30. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. The New England journal of medicine. 2012 Feb 2;366(5):409–20.
31. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. The New England journal of medicine. 2012 Feb 2;366(5):421–32.
32. Farquhar C, Ekeroma A, Fentiman G, Lethaby A, Rademaker L, Roberts H, et al. An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. 2001;125–40.
33. Duhan N, Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2010 ; 152:119-125
34. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. Obstetrics and gynecology. 2004; 104(2)
35. Abdullah B. State and future of interventional radiology in Malaysia. Biomedical imaging and intervention journal. 2009
36. Abbott J a, Garry R. The surgical management of menorrhagia. Human reproduction update. 2002;8(1):68–78.
37. Mara M, Fucikova Z, Maskova J, Kuzel D, Haakova L. Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: preliminary results of a randomized controlled trial. European Journal Of Obstetrics Gynecology And Reproductive Biology. 2006; 126(2):226-233
38. Anastasiadis P, Anastasiadis AN, Kotini A, Koutlaki N, Anninos P. Differentiation of myomas by means of biomagnetic and doppler findings. BioMagnetic Research and Technology. 2006
39. Pérot G, Croce S, Ribeiro A, Lagarde P, Velasco V, Neuville A, et al. MED12 alterations in both human benign and malignant uterine soft tissue tumors. PloS one. 2012

